ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DE LA MORPHINE

PARIS. — IMPRIMERIE VICTOR GOUPY, RUE DE RENNES, 71.

ESSAI SUR LE MORPHINISME AIGU ET CHRONIQUE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

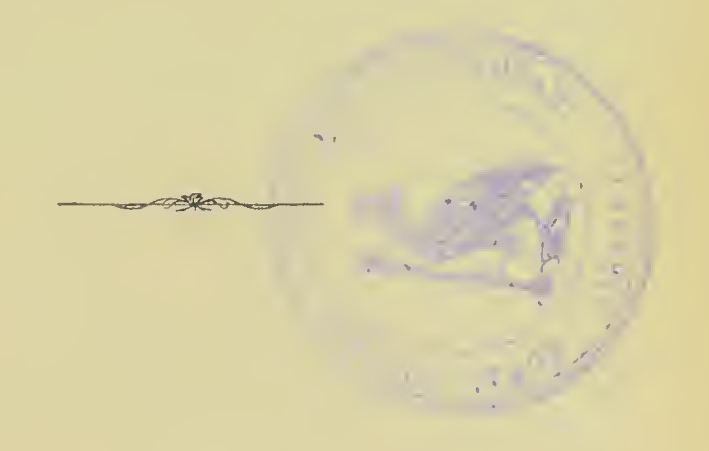
SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DE LA MORPHINE

Par Léopold **CALVET**

DOCTEUR EN MÉDECINE DE LA FACULTÉ DE PARIS

ANCIEN ÉLÈVE DES HOPITAUX DE LYON



PARIS

V. ADRIEN DELAHAYE ET Cie, LIBRAIRES-ÉDITEURS

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—

1877

ESSAI

SUR LE

MORPHINISME AIGU ET CHRONIQUE

Étude expérimentale et clinique sur l'action physiologique de la morphine.

INTRODUCTION

Parmi les principes immédiats médicamenteux, il n'en est pas assurément dont l'usage en thérapeutique soit plus fréquent, il est permis de dire plus vulgaire, que la morphine.

Et cependant, nous ne craignons pas de l'affirmer, il n'en est pas qui soit moins connu dans ses effets physiologiques sur les principales fonctions de l'économie. A part l'ensemble de phénomènes qui frappent l'observation la plus superficicielle, et qui constituent ce que l'on a appelé la *narcose* ou le *narcotisme*, que sait-on de précis relativement à l'influence réelle que la morphine exerce sur la respiration, sur la circulation et son organe central, le cœur, sur les secrétions, la calorification, et en général sur les fonctions de nutrition ?

Frappé de ces desiderata, j'ai entrepris dans le labo-

ratoire de M. le professeur Béclard, sous la direction de M. le docteur Laborde, des recherches sur l'action physiologique de la morphine, considérée et étudiée à un double point de vue :

1° Au point de vue des effets immédiats et, pour ainsi dire, aigus ;

2° Relativement aux effets chroniques, c'est-à-dire, provoqués par l'administration longtemps continuée de la substance.

Ce second aspect de notre étude présente, à part son intérêt propre, un véritable intérêt d'actualité.

Il a été beaucoup question, dans ces derniers temps, de *morphinisme chronique*, surtout de *morphiomanie*. Ce dernier mot récemment introduit dans la science a fait fortune; il faut convenir qu'il a été très-heureusement trouvé. L'honneur de cette découverte terminologique revient à M. Levinstein ; mais la chose en elle-même était depuis longtemps connue, du moins dans ses principales, et en quelque sorte grossières manifestations.

Levinstein n'a pas beaucoup ajouté à ce que l'on savait déjà du narcotisme chronique, si ce n'est plusieurs erreurs d'interprétations ainsi que nous le montrerons bientôt. Mais l'heureuse idée qu'il a eue, à ce propos, c'est d'assimiler *l'intoxication morphinique chronique* à *l'intoxication alcoolique*.

Nous avons pensé que cette intéressante question pouvait être éclairée aussi par les données de l'expérimentation physiologique ; les résultats auxquels nous sommes arrivé vont montrer, nous l'espérons, que nous ne nous sommes point abusé.

Ces résultats d'ailleurs ont été puisés à la double source de l'expérimentaton et de la clinique, l'une et l'autre se prêtant ce mutuel et solidaire appui sans lequel i ne semble pas que les questions de la nature de celle dont il s'agit ici puissent être entièrement résolues.

Notre étude porte particulièrement sur les points suivants :

1° Détermination de l'action physiologique de la morphine sur la fonction respiratoire;

2° Sur le cœur et la circulation;

3° Sur la calorification;

4° Sur les secrétions;

5° Sur les modifications que l'usage longtemps continu de la morphine amène dans ces diverses fonctions et surtout dans la nutrition;

6° Sur les altérations organiques qui résultent de cet usage, sur les animaux morts spontanément à la suite du régime *morphiné ;*

7° Sur l'élimination et l'emmagasinement de l'alcaloïde en question dans l'organisme;

8° Enfin nous nous proposons d'examiner à nouveau l'action qu'exerce la morphine sur certains actes fonctionnels du système nerveux, notamment sur les actes réflexes.

Notre travail se trouve de la sorte naturellement divisé en deux parties :

1° Partie physiologique, expérimentale;

2° Partie clinique et thérapeutique.

Dans chacune de ces parties viendront se placer deux

chapitres respectifs : l'un concernant l'étude du *morphinisme aigu* et l'autre l'étude du *morphinisme chronique.*

Dans un troisième et dernier chapitre qui constituera comme la conclusion de cette étude nous essaierons d'établir les liens qui existent entre ces deux parties, en montrant les déductions et les applications qu'il est permis d'en tirer.

Qu'il me soit permis, avant d'entrer en matière, de remercier ici messieurs les docteurs Desnos, Laborde, Duval et Cazeneuve.

C'est à M. Desnos que je dois la première idée et les principales données de ce travail au point de vue clinique.

C'est sous la direction et avec le bienveillant concours de M. Laborde que j'ai pu étudier et traiter la partie physiologique de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

MORPHINISME AIGU.

Étude des effets immédiats de la morphine sur les principales fonctions de l'économie.

ARTICLE Ier.

EXPOSITION DES FAITS.

Pour étudier l'action physiologique immédiate de la morphine, nous avons employé deux procédés d'introduction de cette substance. *En premier lieu*, l'introduction directe dans la circulation ou injection intra-veineuse.

2° Injection dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Le premier mode révèle les modifications rapides et immédiates imprimées aux actes fonctionnels de l'organisme, et peut donner la raison de certains phénomènes observés dans la pratique lorsque l'injection pénètre directement dans une veinule.

Le second procédé réalise les conditions expérimentales

qui sont exactement celles de la pratique ordinaire par l'emploi de la méthode hypodermique.

§ 1er. — Voyons tout d'abord les résultats fournis par l'injection intra-veineuse.

Expérience I.

Injection intra-veineuse de chlorhydrate de morphine à la dose de 0,05 centigrammes successivement renouvelée. — Effets physiologiques sur le cœur et sur la respiration.

Chien vigoureux, taille moyenne.

4 *mai,* 2 *heures.* — Injection, dans la veine crurale, d'une solution de 0,05 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans 3 centimètres cubes d'eau.

L'injection est poussée très-modérément de façon à introduire chaque fois 1 centigramme et demi de l'alcaloïde. Avant l'expérience, le cœur bat 80 et l'animal a 16 respirations à la minute.

5 minutes après la première injection, la respiration devient anxieuse, haletante et tellement précipitée qu'il est impossible de compter exactement le nombre des inspirations.

L'injection est continuée et on voit la respiration diminuer et se régulariser. Le cœur descend successivement à 72, 56 et 58. La *narcose* se produit et l'animal s'endort. Alors on ne compte plus que 10 inspirations à la minute.

Expérience II.

Injection intra-veineuse de 0,15 centigrammes de chlorhydrate de morphine en 3 fois. — Effets physiologiques sur le cœur et la respiration.

Sur le même animal que précédemment, quatre jours après la première expérience, et alors qu'il est complétement revenu à son état normal, trois injections intra-veineuses successives, de 0,05 centigrammes chacune de chlorhydrate de morphine, sont pratiquées dans les conditions suivantes :

Avant l'expérience. . .	Respiration. . .	15
— . . .	Cœur	104

3 *heures* 20. — Première injection de 0,05 centigrammes. Presque immédiatement après, accélération commençante des battements cardiaques et des mouvements respiratoires. Agitation de l'animal.

3 *heures* 25. — Deuxième injection de 0,05 centigrammes. Quelques instants après, respiration haletante, anxieuse, saccadée. Le cœur bat à 122 et devient ensuite successivement à 88 et à 80. La respiration diminue également de nombre et tend à se régulariser.

3 *heures* 40. — Troisième injection de 0,05 centigrammes. Le cœur descend rapidement à 64 ; la respiration à 16. Le sommeil narcotique s'établit complétement.

4 *heures*. — Le cœur ne bat qu'à 58 et ne varie plus.

La respiration est parfaitement régulière d'ailleurs et ne donne que 12 inspirations à la minute, nombre où elle se maintient durant toute la période de *narcose*. Cette *narcose* est des plus profondes, car l'animal détaché de ses liens reste absolument dans la situation où il avait été fixé et comme en catalepsie.

Dans cet état les réflexes, surtout ceux du train postérieur, sont très-accentués ; il suffit du moindre attouchement, ou même d'un petit bruit frappé sur la table, pour déterminer un soubresaut de réaction.

Expérience III.

Injection intra-veineuse de 0,15 centigrammes de chlorhydrate de morphine faite successivement en quatre reprises. — Effets physiologiques sur la respiration ; — les battements cardiaques. — Arrêt momentané de la respiration : — Syncope respiratoire.

Chien de moyenne taille, très-vigoureux.

Avant l'expérience, les battements du cœur sont à 110 et les inspirations à 20 par minute.

La solution de 0,10 centigrammes de chlorhydrate de morphine pour 6 centimètres cubes d'eau est introduite dans la veine crurale en trois injections successives comme il suit :

3 *heures* 20. — Première injection du *tiers* de la solution. Une minute après, le nombre des battements du cœur, qui sont

difficilement appréciables à cause de leur fréquence, s'est rapidement élevé de 110 à 176; mais d'un autre côté les mouvements respiratoires du thorax se sont *complétement* suspendus. Cette suspension, qui s'est produite à la suite d'un espèce de cri de détresse poussé par l'animal, a duré environ une demi-minute. Puis la respiration a repris son cours, d'abord avec une notable accélération, puis avec une diminution successive qui amène en un court espace de temps le nombre des inspirations à la moitié de celui du début. Ainsi à :

3 *heures* 25 (c'est-à-dire 5 minutes après l'injection), le nombre des inspirations n'est plus que de 12.

3 *heures* 30. — Cœur, 100; respiration, 12.

3 *heures* 40. — Cœur, 96; respiration, 10.

A ce moment une *deuxième injection* du *deuxième tiers* de la solution est faite. Quelques minutes après, le cœur remonte à 160. La respiration ne varie pas; elle reste à 12.

3 *heures* 50 (8 minutes environ après cette seconde injection), l'animal est dans un état complet de *narcose.* L'anesthésie est absolue, les yeux sont révulsés. Les battements du cœur sont descendus à 104. Respiration constante à 12.

4 *heures.* — Les choses étant en cet état, nous pratiquons la *troisieme injection* du *troisième tiers* de la solution. Presque immédiatement après, le cœur remonte à 124; le nombre des inspirations tombe à 10.

4 *heures*	5.	Cœur, 100.	— Respiration, 10.
4 —	10.	Cœur, 90.	— Respiration, 10.
4 —	15.	Cœur, 82.	— Respiration, 10.
4 —	50.	Cœur, 68.	— Respiration, 8.
5 —	5.	Cœur, 64.	— Respiration, 8.
5 —	30.	Cœur, 60.	— Respiration, 9.

L'animal continue a être plongé dans un profond sommeil narcotique; il reste comme en catalepsie sur le dos, les jambes en l'air. Les mouvements réflexes dans le train postérieur particulièrement sont très-accentués; il suffit de la moindre chiquenaude à la peau, ou du moindre choc sur la table d'expérience pour déterminer un vif mouvement de réaction, lequel consiste

surtout en soubresauts soit des pattes, soit du train postérieur tout entier. Ces mouvements réflexes se montrent parfois très-localisés; ainsi en pinçant très-légèrement l'extrémité de la queue, ou même en produisant sur celle-ci un simple attouchement, on détermine d'énergiques contractions dans tout le scrotum et dans le cremaster; de même, si on touche légèrement une des oreilles, on voit se contracter la paupière supérieure du même côté.

Dans le but d'apprécier l'effet d'une dose supérieure de morphine sur l'organisme déjà éprouvé par l'influence des doses précédentes, une *quatrième injection* de 0,05 centigrammes est pratiquée à 5 h. 50.

Quelques minutes après les battements du cœur augmentent, comme dans tous les cas précédents, puisque de 60 où ils étaient, ils montent à 80; mais ils ne dépassent pas cette limite, et un peu avant 6 heures ils reprennent leur période descendante jusqu'à 60, nombre qui demeure définitivement stationnaire. Pendant ce temps, le nombre des inspirations n'a pas sensiblement varié et est resté, comme avant la dernière injec-on, à 10. (V. *Planche I*).

Avant d'aller plus loin dans l'exposé de ces faits, il n'est pas inutile de faire remarquer qu'à part l'effet constant de la morphine sur la fonction respiratoire à la première période, effet qui s'exprime par une accélération plus ou moins grande, il y a eu, dans le cas qui précède, une véritable suspension des mouvements respiratoires.

Nous aurons plus tard à interpréter ce phénomène; mais il importait de le mettre, dès à présent, en relief, car il ne s'est point produit d'une manière isolée, fortuite; nous avons pu l'observer d'une manière encore plus évidente dans l'observation expérimentale suivante, dont nous ne faisons que donner ici le résumé sommaire, à ce point de vue.

Expérience IV.

Syncope respiratoire à la suite de l'injection intra-veineuse de 0,10 *centigrammes de chlorhydrate de morphine.*

Chien vigoureux de haute taille, n'ayant pas subi d'expérience préalable.

Dans la veine crurale droite convenablement préparée, nous injectons avec modération, mais d'une façon continue, une solution de 0,10 centigrammes de morphine dans 6 centimètres cubes d'eau.

A peine l'injection est-elle terminée que tout mouvement respiratoire cesse, la tête se renverse, les yeux se révulsent, et nous avons pu croire un instant que l'animal a cessé de vivre.

Cette syncope respiratoire a duré plus d'une minute, puis une grande inspiration s'est faite, et la fonction a repris son cours normal, quant au rhythme, mais avec une diminution d'emblée, puisque le nombre des inspirations n'a guère dépassé le chiffre de 12. L'animal, il est vrai, s'est trouvé plongé immédiatement, et comme d'emblée, dans le sommeil narcotique, sans avoir passé par la période initiale d'excitation habituelle.

Nous ne nous sommes occupé jusqu'à présent que des faits relatifs à l'introduction directe de la morphine dans le torrent circulatoire.

Les résultats obtenus, et qui traduisent les effets immédiats de l'alcaloïde sur les diverses fonctions de l'économie, sans qu'il y ait eu d'absorption intermédiaire, ces résultats, dis-je, pourraient paraître s'éloigner de ce que l'on observe dans la pratique habituelle de l'administration de cette substance soit par l'estomac, soit par la méthode hypodermique. Il n'en est rien. Ainsi que nous le verrons plus loin, l'injection directe peut être réalisée lorsque, dans la méthode hypodermique, l'aiguille à injection, rencontre une veinule ; et à ce point de vue nous avons à montrer la similitude des symptômes que

l'on observe dans certains cas cliniques, avec ceux qui se trouvent notés dans nos observations expérimentales. — Mais, en outre, les phénomènes observés à la suite de l'injection sous-cutanée expérimentale de morphine sont exactement les mêmes, à la rapidité de la manifestation et à l'intensité près, que ceux qui résultent de l'injection intra-veineuse.

§ 2. — Pour donner à cette assertion toute sa valeur, nous allons exposer la relation de quelques expériences dans lesquelle ce dernier procédé, c'est-à-dire l'injection sous-cutanée, a été mis à exécution, et que l'on pourra mettre en parallèle avec les expériences relatées dans le précédent paragraphe.

Nous nous attacherons également ici à l'observation spéciale des symptômes traduits par les fonctions respiratoire et circulatoire, sans négliger toutefois tout ce qui se réfère aux modifications fonctionnelles du côté du système nerveux.

Effets de l'injection sous-cutanée.

Expérience V.

Injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine aux doses successives de 2 centigrammes et demi et de 5 centigrammes. — Effets sur le cœur et la respiration.

Chienne de race *Bull* de petite taille, jeune et très-vigoureuse, du poids de 9 kilogrammes.

29 *avril* 1876.— Avant l'expérience, battements du cœur, 72
— — Respiration 18

2 *heures* 15. — Première injection, sous la peau de l'aine, de la moitié d'une solution de 5 centigrammes de chlorhyrate de morphine daus 3 centimètres cubes d'eau; (par conséquent de 2 centigrammes et demi de principe actif).

2 *heures* 20. — Les battements du cœur montent successivement à 76, 92, 100.

L'animal salive abondamment.

Les mouvements respiratoires sont très-accélérés.

2 *heures* 30. — Le nombre des battements du cœur est tombé à 70, 72. A ce moment nous poussons l'autre moitié de l'injection, c'est-à-dire 2 centigrammes et demi, ce qui complète les 5 centigrammes.

2 *heures* 35. — Respiration accélérée, inégale, accompagnée de cris plaintifs qui empêchent de faire exactement la numération des battements du cœur. — Atrésie pupillaire commençante ; atténuation appréciable de la sensibilité générale ; commencement de l'anesthésie.

2 *heures* 40. — Respiration toujours fréquente à 50 environ, cœur à 46.

2 *heures* 50. — L'animal détaché de ses liens, est mis par terre, s'affaisse sur son train postérieur et tombe dans une espèce de somnolence. Le moindre bruit le réveille en sursaut, mais il retombe immédiatement dans le sommeil et la torpeur.

La respiration reprend sa régularité normale.

L'anesthésie est complète. La pupille est punctiforme. Les réflexes sont au maximum dans le train postérieur.

Vers 4 heures, le sommeil narcotique continue. Le nombre des battements du cœur reste fixe à environ 45 : la respiration est à 15.

Il est à noter qu'à l'hypersécrétion salivaire du début a succédé une sécheresse complète de la muqueuse buccale.

5 *heures et demie.* — Le nombre des inspirations a atteint son minimum qui est de 12.

Les battements cardiaques varient de 45 à 50.

Expérience VI.

Les deux jours suivants, l'animal laissé tranquille reprend ses allures normales.

Le 2 mai, il est soumis à une nouvelle injection sous-cutanée de 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine en une seule fois. L'injection est pratiquée à 3 heures 20.

3 *heures* 30. — Le cœur, qui avant l'expérience battait envi-

ron 80 (sous l'influence de l'émotion), monte rapidement à 122. La respiration est anxieuse, précipitée, et il est très-difficile d'apprécier le nombre exact des inspirations.

3 *heures* 35. — Les battements du cœur sont tombés à 100. La respiration est toujours anhélante. L'animal pousse de petits cris plaintifs et salive abondamment.

4 *heures*. — Le sommeil narcotique commence à s'établir, bien que l'anesthésie soit moins prononcée que dans la première expérience.

Le cœur est à 60 et la respiration tend à se régulariser et à se fixer à son chiffre à peu près normal.

Nous avons tenu à donner les résultats bruts de ces deux expériences, ou plutôt de ces deux périodes de l'expérience répétée sur le même animal, pour bien montrer l'influence toujours renouvelée, et de la même façon, de la morphine sur la respiration.

Cette observation expérimentale, qui a été faite et poursuivie en vue de l'étude du morphinisme chronique, sera reprise dans le chapitre consacré à cette étude et nous verrons à ce moment, que ces mêmes phénomènes d'accélération à une première période, de détente et de chute à une seconde, se manifestent constamment à la suite de l'injection sous-cutanée de la morphine, absolument comme nous avons vu la chose se produire à la suite des injections intra-veineuses.

Dans le fait expérimental qui suit, nous nous sommes placé dans des conditions de nature à observer les effets de l'injection sous-cutanée de doses massives de chlorhydrate de morphine ; et, aux symptômes fournis par la respiration et la circulation, nous avons ajouté l'annotation des modifications de la température. Mais nous ne nous occupons ici qu'accidentellement de ce dernier point, dont l'étude sera mieux placée dans le chapitre relatif au morphinisme chronique.

Expérience VII.

Injection sous-cutanée de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine. — Effets sur le cœur ; — la circulation et la température.

Chien de race *Bull*, jeune et vigoureux, de taille moyenne et du poids de 15 kilogrammes.

6 juin, 3 *heures*. — Avant l'expérience :

Respiration 13 ; cœur de 56 à 60 ; température R. 38 degrés, 5. L'animal étant fixé sur la table d'expérience, nous attendons environ 15 minutes pour observer les modifications qui se produisent dans cette attitude, surtout du coté de la température.

3 *heures* 15. — Pas de modification appréciable du côté de la respiration qui est toujours à 13, et du cœur qui bat environ 56; mais une modification sensible s'est produite du côté de la température qui est maintenant à 38 degrés 3.

3 *heures* 25. — Injection sous-cutanée sous la peau de l'aine de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

3 *heures* 30. — Respiration rapidement montée à 25 ; elle est saccadée, comme convulsive. — Le cœur est à 64 ; température 38 degrés, 1 ; salivation.

3 *heures* 45. — Cœur 55 ; respiration plus régulière mais toujours à 24, 25 ; température : 37 degrés, 8.

3^{h},50. — Cœur 40 ; température, 37°,8 ; respiration, 21.
4^{h},15. — Cœur 35 ; température, 37°,5 ; respiration, 15.

Le narcotisme s'établit. — A partir de 4 heures 20, jusqu'à 4 heures 55, il se fait un abaissement progressif du nombre des battements du cœur et des inspirations, ainsi que de la température, avec les oscillations suivantes :

4^{h},30. — Respiration, 11 ; cœur, 35 ; température, 37°,4.
4^{h},35. — Respiration, 17 ; cœur, 35 ; température, 37°,2.
4^{h},45. — Respiration, 15 ; cœur, 34 ; température, 37°
4^{h},55. — Respiration, 13 ; cœur, 33 ; température, 36°,8.

A ce moment les inspirations sont très-courtes et la respiration reste comme suspendue pendant 14 ou 15 secondes au se-

cond temps, pour reprendre ensuite par une inspiration courte et saccadée ; il y a donc une altération visible du rhythme respiratoire.

Le sommeil narcotique continue dans toute son intensité jusqu'à 5 heures un quart où nous observons comme chiffre minimum :

Des battements du cœur, 36 ;
Des inspirations, 13 ;
De la température, 36 degrés, 5.

Nous ferons remarquer que, dans le fait qui précède, l'accélération des battements du cœur ne s'est produite que dans une très-minime proportion, relativement surtout à ce qui s'est passé dans les observations précédentes. Nous chercherons à interpréter plus tard cette apparente exception ; mais nous croyons pouvoir dire dès à présent, que la haute dose de morphine introduite d'emblée sous la peau n'y est pas étrangère. En ce cas, les phénomènes de la seconde période de sédation se produisent presque immédiatement, et sans qu'on ait le temps de passer, en quelque sorte, par la première période. Cette particularité est encore mise en relief dans l'expérience suivante réalisée sur le même animal.

Expérience VIII.

Injection sous-cutanée de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine. — Effets sur le cœur, la respiration et la calorification.

Le même animal, qui depuis hier est revenu à quelque chose près à l'état normal, est disposé pour une expérience semblable à la précédente.

3 *heures un quart.* — Avant l'injection, respiration très-lente à 12. Cœur à 64. Température, 36° 2.

3 *heures* 30. — Injection mesurée, méthodiquement faite d'une solution de 12 centigrammes, sous la peau de l'aine.

Presque immédiatement après l'injection, l'animal pousse des

cris plaintifs; il a de l'anhélation, les battements du cœur son plus précipités, mais la température ne présente pas de modification appréciable. Cette période d'excitation est d'une très-courte durée, et dès 3 heures 40, c'est-à-dire 10 minutes après l'injection, commence une phase de sédation très-accentuée, ainsi que le prouvent les observations suivantes :

La respiration est tombée à 9; les battements du cœur à 42. La température à 36 degrés.

3 *heures* 50. — Respiration, 9. Cœur, 40. Température, 35°8. A ce moment, il y a une émission involontaire d'urine.

4 *heures* 10. — Respiration, 9. Cœur, 40. Température, 35° 4. Durant les 25 minutes qui suivent, le nombre des inspirations ne varie pas et reste constant à 9; mais il y a un léger augment des battements cardiaques, qui varient de 42 à 50 par minute. La température, au contraire, va diminuant progressivement de 35° 4 à 35 degrés. A compter de ce moment, le narcotisme est complet.

Il est à peine besoin de faire remarquer que la période d'excitation a été très-passagère surtout en ce qui concerne les modifications de la fonction respiratoire. Nous avons, pour ainsi dire, passé à pieds joints, comme dans le cas précédent, sur cette première phase, ce qui doit d'ailleurs être en partie expliqué par ce fait que l'animal n'était pas complétement soustrait à l'influence du morphinisme de la veille. Il est évident, en effet, que c'est à la continuation de cette influence qu'il convient de rapporter la dépression initiale et anormale du nombre des inspirations, de ceux des battements de cœur et du chiffre de la température. Quoi qu'il en soit, l'abaissement progressif de ces chiffres témoigne de la réalité d'une action nouvelle de la substance sur les fonctions que nous étudions ici particulièrement, en faisant toutefois une exception pour les modifications du nombre des mouvements respiratoires, qui à partir d'un certain moment n'offre plus de variations sensibles.

Cette observation expérimentale sera bientôt reprise au

point de vue du morphinisme chronique, et elle montrera que, même en ce cas, on voit se produire constamment, à chaque administration de la morphine, les modifications si remarquables qui viennent d'être notées du côté des fonctions respiratoire circulatoire, et de calorification.

Mais, c'en est assez, croyons-nous, pour prouver que le mode d'injection ne change pas sensiblement, et en principe, les effets physiologiques de l'alcaloïde dont nous poursuivons l'étude.

Art. II.

DEDUCTIONS ET COMMENTAIRES.

Le soin que nous avons mis à relater dans leurs détails les plus circonstanciés les faits qui précèdent, et les réflexions dont nous avons fait suivre la plupart d'entre eux nous dispensent d'entrer ici dans de longs développements.

Il nous suffira, pour faire ressortir toute l'importance de ces faits et pour les accompagner de l'interprétation qu'ils comportent, de résumer dans un tableau précis, mais aussi fidèle que possible, les résultats contenus dans nos observations expérimentales.

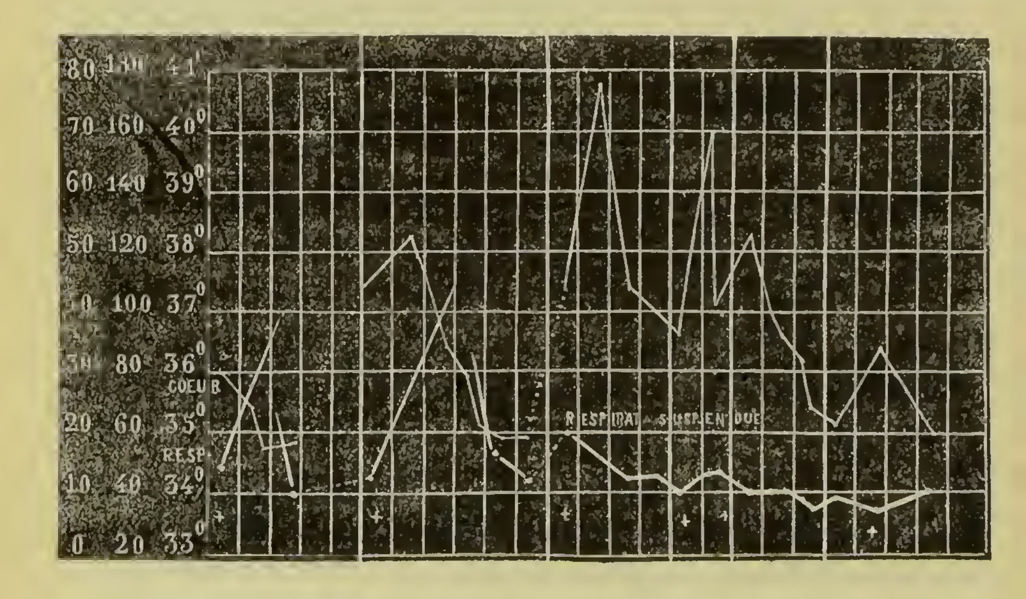
§ Ier. — Des modifications fonctionnelles amenées par l'influence immédiate de la morphine (morphinisme aigu) dans le cas d'injection intra-veineuse.

I. — *Action sur la respiration.*

En injection intra-veineuse (méthodiquement pratiquée) aux doses moyennes et successives de 5 à 10 centigrammes, la morphine, sous forme de chlorydrate, excite et *accélère* tout d'abord la *respiration* ; le maximum de cette accélération peut être le doublement, en un

temps très-court, du nombre normal des inspirations, esquelles sont rendues, en même temps, plus ou moins irrégulières et saccadées.

A cette première période (période d'excitation et d'accélération), habituellement très-courte, en succède une seconde; c'est la période de *ralentissement* et de *régularisation* des mouvements respiratoires. elle coïncide avec la période d'hypnotisme et de narcose. Les degrés successifs et progressifs de ce ralentissement sont parfaitement exprimés dans les tracés des courbes annexées à ce



travail ; les chiffres suivants, extraits de trois expériences, peuvent également en donner une idée :

1er cas.	Le nombre des inspirations descend, en quelques minutes,		de 15 à 12.
2e cas,	—	—	de 16 à 10.
3e cas,	—	—	de 20 à 10.

Il peut y avoir cessation complète, arrêt de la respiration momentané, c'est-à-dire véritable *syncope respiratoire*. Cet arrêt subit a été observé, plusieurs fois, à la

suite de l'injection intra-veineuse et successive (à des intervalles rapprochés) de 5 à 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Dans ces cas, la narcose s'établit rapidement et est très-intense.

II. — *Action sur le cœur et la circulation.*

En raison de la solidarité fonctionnelle qui existe entre la respiration et la circulation, on devrait s'attendre à des effets semblables sur l'une et sur l'autre, de la part de la même substance, introduite de la même façon (injection intra-veineuse). C'est effectivement ce qui a lieu :

Du côté du cœur, également deux modifications successives et constantes : dans une première phase, phase initiale, *excitation* et *accélération* des battements cardiaques, et, par conséquent, du pouls : — abaissement concomitant de la pression sanguine (ainsi que le montrent simultanément les tracés sphygmoscopiques et kymographiques.

Les degrés moyens et les limites de l'accélération des battements du cœur, représentés par des courbes sur des tableaux qui ont été produits devant la Société de Biologie, peuvent être appréciés au moyen des quelques chiffres suivants (voir Planche I) :

Le nombre des battements du cœur est monté, en quelquer secondes :

Dans un cas.	de 104 à 122.
Dans un autre.	de 110 à 176.
Dans un troisième.	de 60 à 120.

On voit par ce dernier fait que le nombre des battements cardiaques a pu être doublé comme le nombre des mouvements respiratoires.

Mais cette accélération du cœur peut aller jusqu'au

point de n'être plus appréciable par la numération ; c'est de l'incoordination complète, une sorte de trémulation, durant laquelle le cœur est comme arrêté momentanément ; il y a, en un mot, à ce moment, *syncope cardiaque*, de même que *syncope respiratoire* ainsi que nous l'avons vu plus haut ; mais l'arrêt de la respiration paraît précéder et dominer l'arrêt du cœur, bien qu'il y ait coïncidence apparente entre les deux phénomènes.

Après la phase d'accélération et d'ataxie cardiaques, vient la période de ralentissement successif et de régularisation.

Les limites extrêmes de la chute des battements cardiaques varient suivant le nombre de ces battements à la période initiale, et aussi suivant les doses de la substance injectée :

A la dose de 5 centigrammes, nous avons vu le nombre des pulsations cardiaques descendre en 7 minutes de 80 à 58 (différence : 38).

A la dose de 10 centigrammes, injectée en deux fois, à 5 minutes d'intervalle, le cœur, d'abord accéléré jusqu'à 122 pulsations, est descendu rapidement à 60.

Action sur la circulation oculaire.

Parmi les phénomènes qui se réfèrent à la fonction circulatoire, ceux que l'on observe à l'ophthalmoscope, du côté de la circulation intra-oculaire, méritent aussi d'être signalés.

L'examen ophthalmoscopique fait, à diverses reprises, par notre ami le docteur Fieuzal, avant et après l'injection de morphine, a permis de constater les faits suivants :

Avant l'injection, la papille est rosée, les veines sont un peu cirçoïdes (cela paraît être la règle chez le chien); en un mot, les parties profondes de l'œil, notamment la rétine, présentent leur aspect normal.

Quelques minutes après l'injection de morphine ce taspect change complétement : la papille devient *pâle*, très-*anémiée ;* les artères sont moins visibles, les veines un peu congestionnées.

A l'état aigu, l'*anémie papillaire* qui marque le début de l'action de la morphine, ne persiste pas durant la période de narcose, les phénomènes intra-oculaires, variant, d'ailleurs, avec les modifications alternatives des fonctions circulatoire et respiratoire ; — mais à l'état chronique, ainsi que nous le verrons bientôt, l'anémie rétinienne est progressive, devient fixe, et peut atteindre le maximum.

L'anémie rétinienne est bien, en ce cas, l'image de l'anémie cérébrale.

Nous verrons plus loin les résultats fournis par le même examen, dans l'état de morphinisme chronique.

III. — *Action sur la calorification.*

L'influence de la morphine sur la *calorification* est constante : elle s'exprime, en général, par une légère élévation *initiale* de la température, puis par un abaissement progressif habituellement très-rapide, dont le chiffre moyen est de 2 degrés C.

Mais cette modification de la température sera mieux appréciée par les résultats qui se rapportent à l'action chronique de la morphine sur l'organisme.

IV. — *Action sur le système nerveux. — Réflexes.*

On connaît, en général, l'action excitatrice que la morphine exerce particulièrement sur les *réflexes ;* mais cette action ne saurait être mieux appréciée, à cause du degré excessif qu'elle acquiert, qu'à la suite de l'injection intra-

veineuse : en ce cas, l'animal étant rapidement plongé dans un sommeil narcotique, et dans une complète immobilité, on peut, à l'aide des plus légères excitations à la peau, déterminer des réflexes plus ou moins localisés, de façon à apprécier exactement la limite du circuit excito-moteur : ainsi, par exemple, une petite chiquenaude appliquée à la queue provoque une contraction énergique du cremaster ; un léger pincement de l'oreille amène la contraction de la paupière supérieure, etc. Cette exaltation singulière, cet éréthisme des réflexes s'expliquent facilement par l'action suspensive que la morphine exerce sur les fonctions cérébrales, notamment sur les actes volontaires ; l'animal est jusqu'à un certain point dans la situation d'un décapité, et cette condition est, on le sait, l'une des plus favorables à la manifestation des réflexes.

Dans l'état chronique de morphinisme, on obtient, d'une façon pour ainsi dire permanente, ce développement excessif, anormal de l'excito-motricité.

§ 2. — Modifications fonctionnelles amenées par l'influence immédiate de la morphine dans le cas d'injection sous-cutanée.

Ainsi que nous l'avons déjà remarqué, les phénomènes observés à la suite de l'injection sous-cutanée expérimentale de morphine, sont exactement les mêmes, à la rapidité de la manifestation et à l'intensité près, que ceux qui résultent de l'injection intra-veineuse. Il est toutefois un phénomène, que nous avons déjà noté et que nous voulons encore mettre en relief, c'est que dans certains cas la période initiale d'excitation, du côté des fonctions respiratoire et circulatoire a fait défaut. Mais l'animal se trouvait dans des circonstances particulières : ou il était encore sous l'influence des doses massives de morphine injectée les jours précédents, ou bien encore il faut

attribuer à la dose considérable de morphine introduite d'emblée cette absence de la période d'accélération ; nous avons, pour ainsi dire, passé comme à pieds joints sur cette période ; du reste dans l'expérience IV, où nous pratiquâmes une injection intra-veineuse d'une grande quantité de chlorhydrate de morphine, le même fait se produisit. Nous avons vu l'animal, après une syncope respiratoire, il est vrai, plongé immédiatement, et comme d'emblée, dans le sommeil narcotique sans avoir passé par la période d'excitation habituelle,

Les expériences dans lesquelles l'injection sous-cutanée fut pratiquée, montrent clairement que tous les phénomènes, que nous avons sommairement décrits dans le paragraphe précédent, comme consécutifs aux injections intra-veineuses, que ces phénomènes, dis-je, s'observent également mais à un degré moindre à la suite de l'injection sous-cutanée.

§ 3. — LOCALISATION ET MÉCANISME DE L'ACTION DE LA MORPHINE.

Sous quelle influence organique s'opèrent les modifications fonctionnelles dont il vient d'être question, du côté de la circulation et de la respiration. Malgré tout l'intérêt que présenterait la solution de cette question de physiologie, nous ne pouvons l'aborder ici à cause du cadre dans lequel nous sommes obligé de nous renfermer ; cependant, et sans entrer dans de grands détails à ce sujet, il nous est permis de dire, d'après un certain nombre d'observations, que nous nous proposons de reprendre plus tard, que les modifications dont il s'agit sont sous la dépendance de l'encéphale, et plus particulièrement de sa portion bulbaire, par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques.

La démonstration expérimentale de cette proposition est donnée par les résultats de la section préalable des pneumogastriques. En effet, on n'observe plus, en ce cas,

les modifications que nous avons vues se produire constamment dans l'état fonctionnel du cœur et de la respiration ; on n'observe plus notamment la phase de *ralentissement*, mais uniquement les phénomènes habituels consécutifs à la section des pneumogastriques, savoir : rapidité, irrégularité, folie des battements cardiaques ; changement profond dans le rhythme des deux temps de la respiration : expirations très-prolongées, inspirations brèves, saccadées, et sans que ces phénomènes, durant la période de narcose, éprouvent la moindre modification appréciable. C'est ainsi que dans un cas d'injection intraveineuse de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine, après section préalable et successive des deux pneumogastriques, le nombre des inspirations s'est maintenu pendant tout le temps de l'expérience, c'est-à-dire pendant plus d'une heure, au chiffre de 4 et 5 sans aucunes variations, et notamment sans diminution de ce nombre malgré l'intervention de la morphine et un effet narcotique parfaitement prononcé.

Les battements du cœur, en ce cas, qui étaient environ de 150 après la section du second nerf pneumogastrique sont assez rapidement montés, après l'injection, au nombre de 180 à 185 sans éprouver la moindre atténuation. On voit, en d'autres termes, qu'en l'absence des pneumogastriques la morphine n'exerce plus son action habituelle sur le cœur et sur les poumons. D'où il suit que c'est bien par l'intermédiaire de ces nerfs que s'exerce principalement cette influence.

CHAPITRE II.

MORPHINISME CHRONIQUE EXPÉRIMENTAL.

Nous avons à aborder maintenant l'étude expérimentale du morphinisme chronique.

Nous allons suivre, dans l'exposé de cette partie de notre travail, la marche que nous avons adoptée pour l'étude de l'action de la morphine à l'état aigu, et commencer par la relation des observations expérimentales que nous avons faites à ce sujet.

ART. Ier.

EXPOSITION DES FAITS.

EXPÉRIENCE IX.

Injection sous-cutanée successive et journalière de chlorhydrate de morphine aux doses croissantes de 5, 7. 10. 12, 15 et 20 centigrammes durant un mois et demi. — Effets chroniques de l'action de la morphine sur les phénomènes de nutrition ; — de calorification et sur les fonctions du système nerveux en général. (Morphinisme chronique.)

Il s'agit dans cette expérience de l'animal (chienne Bull), du poids de 9 kilogrammes, dont nous avons déjà donné le commencement de l'observation, sous le n° V, dans le but d'étudier l'influence des injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine, particulièrement sur les actes fonctionnels de respiration et de circulation. Nous nous sommes arrêté à la date du 2 mai, l'expérience ayant commencé le 29 avril.

Le 3 mai, l'expérience est continuée, et ce jour-là, à 2 heures, il est fait une nouvelle injection sous-cutanée de 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Avant l'injection le cœur bat 86; la respiration est à 12. (Il faut noter que l'animal était déjà sous l'influence continue de la morphine depuis 3 ou 4 jours). Quelques minutes après l'injection, anhélation; les battements du cœur montent à 100, et pour la première fois, et la seule fois, se produisent des vomissements.

2 *heures* 35. — Sommeil narcotique, espèce de torpeur; vives réactions réflexes à la moindre excitation.

4 *heures*. — Le cœur est tombé à 65; la respiration à 10. L'animal continue à être dans la torpeur et la somnolence.

Afin de mieux observer les dispositions de l'animal pour son alimentation, l'injection est suspendue durant 2 jours. On remarque que l'animal mange très-peu, qu'il urine très-souvent, mais qu'il n'y a aucune modification appréciable du côté des selles.

Du 5 au 10 mai, l'injection est renouvelée tous les jours à la dose de 5 centigrammes. Il ne s'est produit durant ce temps aucune nouvelle modification très-appréciable, si ce n'est que l'animal a perdu complétement de sa gaîté et de ses habitudes caressantes, qu'il est devenu très-apathique et comme plongé dans une somnolence continue. Enfin, son poids a très-sensiblement diminué, puisque de 9 kilogrammes qu'il était au début de l'expérience, il n'est plus aujourd'hui que de 7 kilogrammes 750 grammes. L'amaigrissement est d'ailleurs très-notable.

Le 11 mai, la dose de chlorhydrate de morphine est portée à 7 centigrammes et continue ainsi tous les jours, jusqu'au 26 mai inclusivement.

Dans cet intervalle, les modifications observées ont porté particulièrement sur les fonctions de nutrition, du système nerveux, et peuvent se résumer de la façon suivante :

Pour ce qui est de la nutrition, l'amaigrissement fait de rapides progrès ; le poids de l'animal a encore diminué de près de 500 grammes. La démarche et l'attitude sont particulières ; le train postérieur est très-abaissé, le ventre rétracté et la colonne vertébrale faisant saillie vers le milieu du dos; ce qui fait que

l'animal marche comme ramassé sur lui-même; la tête est basse, les yeux sont hagards, les pupilles dilatées. L'animal sautille plutôt qu'il ne marche, on dirait qu'il craint de toucher le sol; les réflexes sont en effet très-exagérés, et l'hypéresthésie manifeste surtout du côté du train postérieur. Il y a par contre, de ce même côté, une notable parésie motrice. Il faut ajouter à cela une hypersalivation très-abondante au moment et immédiatement après l'injection, hypersalivation à laquelle succède, une heure après environ, c'est-à-dire au moment de l'établissement du narcotisme, la sécheresse de la muqueuse buccale. L'animal ne prend presque plus de nourriture.

Le 27 mai et les jours suivants, l'injection est faite à la dose de 10 centigrammes. Nous avons surtout noté à cette période les modifications du côté de la température.

Ainsi le 29 mai, avant l'injection, température rectale 38° 2.

2 *heures* 30. — Injection de 10 centigrammes.

2 *heures* 35. — Température 38° 6.

3 *heures* 50. — Température 35° 8. Mouvements réflexes très-prononcés, selle diarrhéique le matin, très-colorée en noir par la bile.

30 *mai*. — Température avant l'injection : 38° 6; immédiatement après, 38° 9. Une heure après, 36° 8.

1er *juin*. — La dose de l'injection est portée à 12 centigrammes. Nous remarquons ce jour-là que les selles ont une tendance à devenir diarrhéiques et sont très-bilieuses. Les urines sont beaucoup plus rares.

2 *juin*. — Injection de 12 centigrammes Température avant : 38° 6. Une heure après, 36° 5.

3 *juin*. — Injection de 12 centigrammes Température avant : 39 degrés. 2 heures après, 37° 6.

4, 5 *et* 6 *juin*. — Repos complet; les injections sont suspendues. L'animal n'en reste pas moins plongé dans l'état de torpeur qui lui est habituel; il accepte à peine quelques aliments et, en un mot, la suspension momentanée de l'administration de la morphine ne semble pas amener de modifications sensibles dans son état.

7 *juin.* — Injection de 12 centigrammes Température avant : 38° 5 ; injection à 3 heures 10. A 5 heures, température 36° 6.

8 *juin.* — Injection de 12 centigrammes. A 3 heures 20, T. avant 38° 3. A 5 heures, température 36° 6.

10 *juin*, à 3 heures 20, injection de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Température R. avant l'injection : 38° 3. A 5 heures, 36° 6.

L'hypersalivation est toujours abondante, surtout au moment où l'on amène l'animal pour lui faire l'injection ; c'est évidemment un phénomène de nature réflexe. L'attitude de l'animal est caractéristique ; il est courbé en deux. On remarque dans les muscles de l'abdomen et du thorax des secousses analogues à celles produites par le vomissement; il est comme dans un état nauséeux continu. L'amaigrissement est si notable qu'on voit se dessiner les saillies musculaires et que l'on peut se rendre compte en même temps du tressaillement des muscles, ainsi que des soubresauts des tendons. La sécrétion urinaire, exagérée au début de l'expérience, est maintenant devenue rare : on ne peut retirer de la vessie de l'animal, à l'aide de la sonde, que quelques gouttes d'urine contenant une grande quantité de muco-pus. Pour recueillir une certaine quantité d'urine, afin de la soumettre à l'analyse chimique, l'animal fut placé dans une niche disposée à ce sujet; mais la quantité obtenue en deux jours a été insuffisante.

Du 10 *au* 15 *juin.* — Exagération des symptômes observés jusqu'à ce jour. On examine à l'ophtalmoscope l'œil de l'animal, avec le concours de M. le docteur Fieuzal.

Nous constatons : anémie papillaire très-notable ; les vaisseaux de la *macula* semblent avoir complétement disparu ; celle-ci est blanche ; les artères sont surtout peu visibles, tandis qu'au contraire les veines très-apparentes semblent être congestionnées.

17. Juin. — A l'hypersalivation a succédé de la sécheresse de la muqueuse buccale. L'état de torpeur et d'abattement de l'animal est très-marqué. Les yeux sont chassieux, recouverts d'une sécrétion abondante de muco-pus ; la cornée est terne ; la pupille est plutôt dilatée que rétrécie ; enfin les phénomènes fonc-

tionnels du système nerveux sont à leur comble. L'hypéresthésie est très-marquée ; il suffit de toucher légèrement l'animal pour lui faire pousser des cris; en même temps l'exitabilité réflexe est considérablement augmentée.

Depuis le 10 juin, jour où l'animal fut mis dans la niche, on n'a pu recueillir qu'une faible quantité d'urine.

19 juin. — Le poids de l'animal a diminué de près de la moitié ; il n'est plus que de 5 kilogrammes 250 grammes.

On pratique une injection de 20 centigrammes de chlor. de morphine. Température R. avant 35 degrés ; deux heures après 33 degrés.

Cette abaissement de la température, avant même que l'animal fût sous l'influence de la nouvelle dose de morphine injectée, nous fit présumer que l'animal ne vivrait pas longtemps ; en effet, il est mort dans la nuit du 19 au 20 juin.

Autopsie pratiquée 30 heures environ après la mort.

Centres nerveux. *Cerveau et moelle épinière* ; anémie remarquable de la substance nerveuse ; cette anémie semble porter particulièrement sur les vaisseaux artériels, tandis que les vaisseaux veineux sont sensiblement congestionnés.

Quelques caillots sanguins dans les *sinus* crâniens.

Plaques disséminées d'infiltration sanguine apoplectiforme dans les *poumons*.

A la surface muqueuse de l'*estomac*, nombreuses taches ecchymotiques, avec aspect ulcéreux de la muqueuse. Une assez grande quantité de liquide biliaire remplit l'*estomac* et le *duodénum*. Hypérémie muqueuse très-accentuée dans toute l'étendue des intestins. Cette hypérémie est plus marquée au niveau des plaques de Peyer.

Foie et *reins* fortement congestionnés avec infiltration sanguine.

Le tissu de ces divers organes, de même que des fragments du tissu musculaire ont été conservés dans un liquide approprié pour être soumis, après un durcissement suffisant, à l'examen microscopique. Nous donnerons dans un des chapitres suivants le résultat de cet examen.

Expérience X.

Injection sous-cutanée renouvelée presque chaque jour, aux doses progressives de 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 *et* 70 *centigrammes de chlorhydrate de morphine du,* 6 *au* 28 *juin. — Effets chroniques de l'action de la morphine sur les principales fonctions.* (Morphinisme chronique). *Mort spontanée de l'animal. — Résultats de l'autopsie.*

Il s'agit d'un chien *bull* très-vigoureux, du poids de 15 kilogrammes, dont nous avons déjà donné plus haut (sous le n° VII), le commencement de l'observation à compter du 6 juin 1876, jusqu'au 8 inclusivement. Cette partie de l'observation avait pour but de montrer les effets, à l'état aigu, de l'injection sous-cutanée, comparativement aux effets de l'injection intra-veineuse. Nous reprenons ici l'expérience au point de vue de l'étude de l'action de la morphine lorsque celle-ci est administrée durant un certain temps.

10 juin. — Injection sous-cutanée de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Le cœur bat avant l'expérience 64. Le nombre des inspirations est de 7 ; la température de 38 degrés.

A 2 heures, nous pratiquons l'injection.

2 *heures* 20. — Respiration 7. Cœur 48. Température 38°
2 *heures* 30. — Respiration 7. Cœur 32. Température 37°
3 *heures.* — Respiration 7. Cœur 34. Température 35°6.

L'animal est plongé dans le sommeil narcotique.

Faisons remarquer, avant d'aller plus loin, que la période d'excitation du côté des fonctions respiratoire et circulatoire ne s'est pas produite ; mais il ne faut pas oublier que l'animal était encore sous l'influence des doses massives de morphine prises les jours précédents, comme l'indiquent, du reste, les chiffres peu élevés des battements du cœur et du nombre des inspirations, avant l'expérience. Aussi avons-nous laissé l'animal revenir un peu à son état normal, et nous ne lui avons pas fait d'injection le 11 juin.

12 juin. — Avant l'expérience, le cœur bat 64. le nombre des inspirations est de 11 ; la température R. 38°6.

2 *heures* 35. — Nous pratiquons l'injection de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

2 *heures* 40. — Respiration 12. Cœur 100. Température 38°3.
3 *heures* 10. — Respiration 15. Cœur 50. Température 37°8.
3 *heures* 35. — Respiration 11. Cœur 46. Température 37°2.
3 *heures* 45. — Respiration 9. Cœur 44. Température 37°
4 *heures* 45. — Respiration 8. Cœur 48. Température 36°2.

L'animal dort, mais le narcotisme est moins profond que les jours précédents. L'excitabilité réflexe est très-exagérée ; l'hypéresthésie très-marquée ; il suffit de frapper un léger coup sur la table à expérience, ou d'exciter légèrement l'animal pour lui faire pousser des cris, et en même temps produire de l'anhélation.

Du 13 au 17 juin. — Injections sous-cutanées ; doses progressives de 15, 20, et 25 centigrammes.

L'hypersalivation remarquable dans l'expérience précédente ne s'est pas encore produite. L'animal maigrit sensiblement ; son poids est de 12 kilogrammes. Il a perdu de ses habitudes caressantes et est plongé presque constamment dans la torpeur. Il mange très-peu.

19 juin. — Injection de 30 centigrammes. La température prise avant l'expérience est de 38°,6 ; 3 heures après, au moment du narcotisme, elle n'est plus que de 36°4.

20 juin. — Injection de 35 centigrammes. Température R., avant l'expérience : 38 degrés ; deux heures après : 36 degrés.

L'animal est dans un état continuel de somnolence, après chaque injection ; il n'a pas, pour ainsi dire, de narcotisme profond.

22 juin. — Injection de 40 centigrammes. Nous avons fait, avec le concours de M. le docteur Fieuzal, l'examen du fond de l'œil, avant et pendant l'injection, pour étudier les modifications successives qui se produisent du côté de cet organe. Avant l'injection, la papille est rosée ; son aspect est normal. Les vei-

nes sont un peu cirsoïdes (ce caractère semble être la règle chez le chien); le tapis a une coloration très-remarquable. Nous poussons lentement l'injection, et, quelques minutes après, la papille a changé complètement d'aspect, elle est devenue pâle, très-anémiée : les artères sont moins visibles, les veines, au contraire, semblent congestionnées. Dix minutes environ après l'injection, la respiration devient haletante, saccadée, et alors la papille passe par une autre phase ; elle reprend son aspect rosé normal, pour subir ensuite des alternatives d'anémie et de retour à l'état normal liées aux modifications de la respiration.

Du 23 *au* 27 *juin.* — Injection sous-cutanée de 45 et 50 centigrammes. L'excitabilité réflexe est très-exagérée, surtout dans le train postérieur. Le narcotisme, moins profond qu'au début, dure aussi moins longtemps. Enfin, nous n'avons pas, jusqu'à ce jour, noté d'augmentation de la sécrétion salivaire; on remarque plutôt de la sécheresse de la muqueuse buccale. L'émission des urines est rare, nous ne pouvons pas en retirer de la vessie de l'animal, à l'aide de la sonde. Les selles n'ont pas éprouvé de modification sensible.

Le 28 *juin.* — Injection sous-cutanée de 70 centigrammes.
Température avant l'injection ; à 3 heures, 38° 2.
Température à 4 heures. — 37° 6.
Température à 5 heures. — 37 degrés.

Nous constatons dans le tissu cellulaire de petites indurations fluctuantes ; ce sont des abcès consécutifs aux piqûres. La liqueur, comme l'indique M. Aug. Voisin, a été cependant filtrée. A cause de la grande quantité de morphine, nous sommes obligé d'injecter à chaque fois plusieurs seringues.

L'amaigrissement est considérable, le poids de l'animal n'est plus que de 9 kilogrammes.

A partir de ce jour jusqu'au 4 juillet, c'est-à-dire durant 8 jours, les injections sont suspendues dans le but d'observer les modifications qui vont se produire, chez l'animal, après la cessation brusque de l'administration habituelle de la morphine.

Or, nous remarquons que les phénomènes de morphinisme

qui, comme on l'a vu précédemment, étaient très-accentués, se sont sensiblement atténués; l'animal est sorti peu à peu de son état de torpeur et a repris sa gaîté. Il s'est montré aussi de mieux en mieux disposé à accepter les aliments ; il a repris un peu d'embonpoint, et, en un mot, il avait presque récupéré ses allures normales lorsqu'il fut de nouveau soumis aux injections sous-cutanées. Son poids, cependant pendant cette période de suspension, n'avait pas sensiblement augmenté.

4 *juillet*. — Nous recommençons les injections sous-cutanées par une dose relativement faible de 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Après avoir présenté les phénomènes habituels qui suivent l'injection, et que nous avons si souvent notés, l'animal est tombé dans le collapsus narcotique ; mais, chose à laquelle nous étions loin de nous attendre, 2 heures environ après le début de ces phénomènes, l'animal a été pris presque subitement, et au moment où il paraissait sortir de son sommeil, d'une attaque convulsive généralisée, à forme épileptique, d'une violence extrême et au milieu de laquelle il a succombé avec des accidents asphyxiques.

Autopsie pratiquée 20 heures environ après la mort.

Centres nerveux. *Cerveau et moelle épinière*. Les vaisseaux veineux sont sensiblement congestionnés ; l'anémie artérielle de la substance nerveuse, si remarquable dans l'autopsie précédente, est beaucoup moins marquée.

Les *poumons* très-congestionnés présentent des plaques disséminées d'infiltration sanguine apoplectiforme.

L'estomac et les *intestins* sont très-hypérémiés.

Foie congestionné. Hypérémie très-intense du *rein*.

La *vessie* contient une petite quantité d'urine que nous avons recueilli; celle-ci renferme une grande quantité de muco-pus.

Les divers organes ont été remis à M. le docteur Cazeneuve, pour être soumis à l'analyse chimique. Nous donnerons plus loin le résultat de ces recherches.

ART. II.

DÉDUCTIONS ET COMMENTAIRES.

L'analyse détaillée des expériences que nous venons de rapporter, nous évitera d'être long dans les conclusions que nous croyons devoir en tirer. Comme pour la partie expérimentale du morphinisme aigu, nous résumerons dans un tableau rapide les principaux phénomènes que nous avons pu observer, et nous indiquerons les modifications fonctionnelles que l'usage longtemps continué de la morphine amène du côté de la respiration, de la circulation et de la calorification. C'est aussi dans ce paragraphe que nous devons étudier, les troubles de la nutrition, et l'action que la morphine exerce sur les sécrétions, particulièrement sur la secrétion salivaire.

Enfin nous terminons ce chapitre du morphinisme chronique expérimental par l'exposé des résultats que l'analyse des différents liquides de l'économie et des principaux tissus nous a donnés en même temps que par l'étude des modifications microscopiques que nous avons observées. Nous remercions ici M. le docteur P. Cazeneuve qui a bien voulu nous prêter son intelligent concours dans la recherche si délicate de cet alcaloïde.

Modifications fonctionnelles qui se produisent sous l'influence longtemps continuée de la morphine.

1° *Action sur la nutrition.*

Les modifications qui surviennent du côté de la *nutrition* méritent surtout de fixer l'attention ; elles s'expriment visiblement par l'amaigrissement de l'animal et par le déchet progressif de son poids.

Les chiffres ci-après vont fixer les idées sur ce point :

Une chienne (race Bull), de petite taille, mais très-bien portante, du poids de 9 kilogrammes, est mise en expérience le 29 avril 1876 ;

Elle reçoit tous les jours, en injection sous-cutanée, 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Au bout de 12 jours, le 10 mai, le poids est descendu à 7 kilogrammes 750 grammes (différence 1 kilogramme 250 grammes).

Du 10 au 26 mai, injection journalière de 7 centigrammes de chlorhydrate de morphine; le poids n'est plus que de 7 kilogrammes.

Du 26 mai au 19 juin, augmentation progressive de la dose, de 7 à 10, 12, 15 et 20 centigrammes.

A cette époque (19 juin), l'animal ne pèse que 5 kilogrammes 250 grammes.

Il meurt dans une sorte de marasme.

Ainsi, en un mois et demi environ, un animal qui a reçu en injection hypodermique la somme totale de 3 grammes 52 centigrammes de chlorhydrate de morphine, a perdu presque la moitié de son poids.

Dans un autre cas, un chien très-vigoureux, du poids initial de 15 kilogrammes, a perdu, en dix jours, 3 kilogrammes, sous l'influence des doses successives de 12,

15, 20, 25 centigrammes de morphine en injection sous-cutanée.

L'amaigrissement n'est pas, au début, en rapport avec la perte de poids : durant les huit premiers jours environ l'animal conserve ses apparences extérieures d'embonpoint ; mais à compter de ce moment, l'amaigrissement apparaît et se prononce d'une manière rapide, ce qui s'explique d'ailleurs par les changements qui s'opèrent du côté des fonctions digestives.

En effet, l'animal qui jusqu'alors, c'est-à-dire durant les huit ou neuf premiers jours du régime morphinique, acceptait et prenait ses aliments avec son appétit ordinaire, n'en prend plus qu'une partie, la moitié, puis le tiers, et bientôt les délaisse complétement. Les garde-robes, d'abord rares, deviennent fréquentes et ont de la tendance à être diarrhéiques. L'amaigrissement fait des progrès rapides et arrive au dernier degré de l'émaciation.

2° *Action sur le système nerveux.*

En cet état, c'est-à-dire parvenu à la période de chronicité, l'animal présente, dans son extérieur, dans ses allures, un aspect particulier, caractéristique.

Il est plongé dans une sorte de torpeur continue, dans une semi-somnolence auxquelles il est très-difficile de l'arracher ; il paraît appréhender la lumière, cherche les coins obscurs et s'y blottit. Au moindre bruit il tressaute comme s'il était subitement arraché à un rêve. Lorsqu'à force d'insistance on le décide à se mouvoir, il le fait avec une attitude et une démarche spéciales : la colonne ververtébrale, très-saillante en raison de l'amaigrissement extrême, est bombée au niveau de la région dorsale, en même temps le train postérieur est fortement déprimé et ramené en avant de sorte que l'animal est comme plié en

cercle, le dos formant saillie et le ventre rétracté; la tête est basse, l'œil inquiet, hagard, les pupilles habituellement dilatées (tandis que l'atrésie pupillaire est la règle dans l'état aigu); sa démarche est sautillante, on dirait qu'il craint de poser les pieds à terre, il exécute plutôt une espèce de danse qu'il ne marche; cet état singulier semble tenir à ce que l'animal éprouve de la douleur quand il touche le sol avec la plante des pieds: et, en effet, l'hypéresthésie de ce côté est excessive; il suffit d'appuyer légèrement sur les pattes pour déterminer une vive réaction, et parfois des cris douloureux. Il y a d'ailleurs, en même temps, une parésie motrice manifeste du train postérieur.

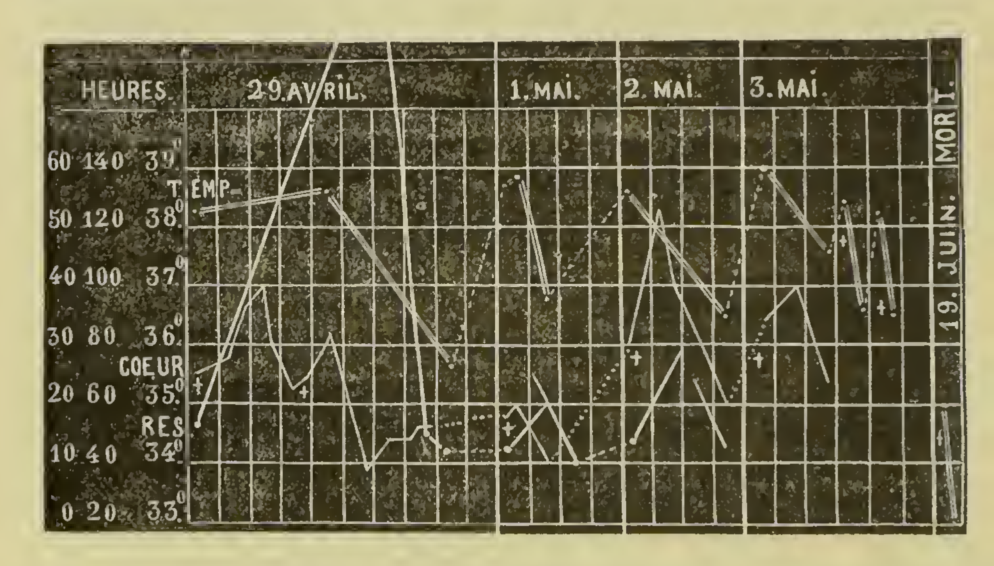
Enfin, l'animal qui, au début de l'expérience, et alors qu'il n'était pas encore sous l'influence constante de la morphine, l'animal, disons-nous, qui était très-caressant, reste complétement indifférent à toute provocation, quelque aimable qu'elle soit; il semble avoir perdu toute spontanéité; il est comme hébété, il ne paraît désirer qu'une chose: la tranquilité et l'ombre.

Des modifications remarquables se produisent simultanément du côté des sécrétions salivaire et urinaire, et du côté de la calorification.

3° *Action sur la calorification.*

La température s'abaisse selon la règle, non-seulement après chaque injection réitérée de morphine, mais elle éprouve un abaissement continu, progressif, qui est loin cependant d'être proportionnel au déficit nutritif de l'organisme; ainsi, huit jours environ avant sa mort, et par-conséquent, au moment où l'émaciation a acquis presque son degré extrême, la température rectale prise avant l'injection de morphine est encore de 38°,3 C. Peut-être con-

vient-il de tenir compte à ce propos, de l'état local du tube intestinal, que la nécropsie nous montrera bientôt notablement modifié, jusqu'à son extrémité terminale. Quoi qu'il en soit, ce chiffre de 38°,3 descendait rapidement sous l'influence du morphinisme à 36°,5. (Voir planche II.)



La veille de la mort de l'animal, la température initiale n'était plus que de 35 degrés.

4° *Action sur les sécrétions.*

La *sécrétion salivaire* est sujette, dans les conditions dont il s'agit, à des alternatives d'augmentation et de diminution, qui, d'ailleurs, ne sont pas constantes : l'atténuation et même la cessation complète de la sécrétion salivaire sont la règle dans le morphinisme soit aigu, soit chronique, surtout durant la narcose ; mais il est des cas dans lesquels se produit une exaltation remarquable de la sécrétion salivaire, et cela exclusivement, au moment où l'animal va recevoir ou reçoit l'injection sous-cutanée ; cette hypersécrétion se manifeste quelques jours après le début de l'expérience ; et il faut sans doute attribuer une

certaine part, dans ce phénomène, à la stimulation de la sensibilité réflexe due à l'action continue de la morphine.

Chez l'un de nos chiens en expérience, celui dont il était question tout à l'heure à propos du poids et de la température, il se déclarait, toutes les fois que l'injection allait être pratiquée, et durant les premiers instants qui suivaient cette injection, une salivation tellement considérable, que le liquide salivaire coulait à flots de sa bouche, et qu'on a pu en recueillir, dans l'espace d'un quart d'heure à vingt minutes, jusqu'au contenu d'un grand verre à pied. Une analyse chimique en règle a été faite de cette salive par M. P. Cazeneuve, et, pour le dire de suite, les résultats en ont été négatifs, relativement à la présence de la morphine.

A cette hypersalivation succédait bientôt, chez le même animal, durant la torpeur morphinique, la suspension absolue de la sécrétion salivaire, et la sécheresse de la bouche, qui en est la conséquence ; le contraste était complet.

Du côté de la *sécrétion urinaire*, les modifications sont d'abord moins accentuées, surtout pour ce qui est de l'accroissement de la fonction. Cependant, il y a, au début, une excitation notable, et un degré sensible de polyurie, que nous avons particulièrement et positivement constatés en même temps que la salivation chez l'animal précité.

Mais les urines ne tardent pas à devenir rares, et elles finissent même par se supprimer presque complétement ; ainsi, chez ce même animal, l'anurie était telle, que nous avions grand'peine, dans les derniers temps, à l'aide de la sonde, à retirer quelques gouttes d'urine.

5° *Action sur la circulation oculaire.*

L'examen du fond de l'œil, à une période confirmée du morphinisme chronique, a donné des résultats très-dignes d'intérêt, et qui peuvent se résumer dans le fait suivant

La papille est fortement anémiée et blanchâtre ; il semble que ses vaisseaux aient disparu ; les artères, notamment sont peu visibles, tandis que les veines sont, au contraire, plus apparentes, et paraissent être sensiblement congestionnées.

Cet examen a été fait par notre excellent ami le docteur Fieuzal, avec sa compétence bien connue ; nous avons pu nous-même, grâce à son intervention, nous assurer à plusieurs reprises, de la réalité du résultat que nous consignons ici.

6° *Terminaison du morphinisme chronique et mécanisme de la mort.*

La mort est la conséquence fatale du morphinisme chronique expérimental, à moins que l'administration de la morphine soit à temps suspendue. Dans un de nos cas, l'administration journalière de la morphine aux doses successives de 10, 20, 30, 40, 50 et 75 centigrammes ayant été brusquement suspendue au bout d'une huitaine de jours, l'animal ne parut pas en éprouver de dérangement appréciable, au contraire : les phénomènes de morphinisme, qu'il accusait déjà à un très-haut degré, s'atténuèrent; il se montra plus disposé à accepter les aliments qui lui étaient présentés, il reprit bientôt de la gaîté, récupéra son embonpoint, en un mot ses allures normales. Mais en serait-il de même, si l'administration de la morphine était plus continuée? L'un des faits que nous avons observés nous autorise à en douter, et nous porte à présumer que lorsque la morphine a imprimé, pour ainsi dire, le cachet de son influence chronique à l'organisme, lorsqu'elle a profondément altéré les fonctions de nutrition, et modifié l'état fonctionnel du système nerveux, notamment du centre cérébro-spinal qu'elle frappe de prédilection, l'équilibre ne saurait être rétabli ; mais, nous devons l'avouer, cette

présomption, pour être complétement légitimée, — exige de nouveaux faits observés et suivis, à ce point de vue; c'est là une petite lacune de notre étude, que nous nous proposons de combler incessamment.

La mort arrive peu à peu, à la suite d'une dénutrition et d'un affaiblissement lents et progressifs constituant le dernier degré du marasme; et alors, on observe surtout comme accidents ultérieurs, des phénomènes asphyxiques.

Mais il se peut faire que la mort se produise presque subitement, avant cette période extrême, et au milieu d'un appareil convulsif des plus violents, simulant un véritable strychnisme. C'est ce que nous avons observé, de la façon la plus nette, dans un cas (Voir *Expérience IX*).

7° *Résultats nécroscopiques.*

Les altérations organiques révélées par l'examen cadavérique méritent d'être signalées, et sont principalement les suivantes :

a. Tissus de l'encéphale et de la moelle épinière complétement *anémiés;* l'anémie paraît porter essentiellement sur le système artériel, tandis qu'il y a une légère congestion veineuse, qui ressort du contraste avec l'état des vaisseaux artériels. On rencontre, en outre, quelques coagula dans les sinus intra-crâniens.

b. Du côté du tissu pulmonaire, des plaques disséminées d'infiltration sanguine apoplectiforme.

c. Caillots passifs, asphyxiques dans les cavités du cœur, avec prédominance dans les cavités droites.

d. L'estomac présente à sa surface muqueuse des taches ecchymotiques nombreuses, semblables à celles que l'on rencontre dans certaines lésions expérimentales du cerveau (Vulpian, Brown-Séquard, Charcot, etc.)

Une assez grande quantité de liquide biliaire emplit l'estomac et le duodénum.

L'intestin, tant petit que gros, offre dans toute sa longueur, des signes d'hypérémie muqueuse très-accentuée ; cette hypérémie acquiert son plus haut degré d'intensité apparente au niveau des plaques de Peyer.

e. Foie et reins fortement congestionnés, avec infiltration sanguine.

Ce sont les altérations macroscopiques qu'il a été donné de constater sur les organes à l'état frais ; mais les tissus de ces organes ont été conservés dans un liquide approprié, pour être soumis à l'examen histologique, après un durcissement suffisant.

Les résultats de cet examen dont a bien voulu se charger M. le docteur Mathias Duval avec un empressement et une bienveillance dont nous ne saurions trop le remercier, ont été les suivants :

1° Du côté des *centres nerveux*, pas d'altérations histologiques appréciables.

2° Le *muscle cardiaque* paraît également sain.

3° Mais deux fragments des muscles pris dans le train postérieur de l'animal, convenablement durcis, étaient le siége des altérations ci-après :

Le tissu conjonctif ou lamineux est plus abondant, à l'état jeune, c'est-à-dire qu'en dehors du myolemme, on trouve une grande abondance de noyaux très-visibles, surtout sur les coupes perpendiculaires à la direction des fibres musculaires.

Les fibres musculaires elles-mêmes, c'est-à-dire le faisceau de fibrilles renfermé dans le myolemme, paraît normal, si ce n'est que quelques-uns de ces faisceaux sont un peu atrophiés et comme comprimés par l'exubérance des éléments interstitiels.

M. Mathias Duval a examiné comparativement des fragments de muscle pris sur un chien n'ayant subi aucune ex-

périence, et il n'a pas remarqué de modifications semblables. Les muscles étaient sains. Nous avons donc bien affaire à des lésions produites par l'influence de la morphine sur le système nerveux.

Nons ne saurions conclure quant à présent de ces altérations. Toutefois, nous pouvons dès aujourd'hui insister sur l'anémie remarquable et tout à fait insolite du tissu des centres nerveux, particulièrement du cerveau; cet état, rapproché de l'anémie rétinienne, constatée du vivant de l'animal, acquiert une importance spéciale, au point de vue des modifications organiques persistantes amenées par l'action chronique de la morphine.

8° *Recherche de la morphine dans divers liquides de sécrétions, dans divers organes et dans le sang.*

Enfin il nous reste à signaler les résultats de l'analyse chimique faite, à notre demande, par M. le docteur P. Cazeneuve, dans le but de déceler la morphine, soit dans divers organes, soit dans le sang, ou dans divers liquides de sécrétion; ces résultats, ceux du moins qui ont été obtenus jusqu'à ce jour, et que nous ne faisons qu'énoncer ici, sont les suivants :

Des traces de morphine ont paru exister dans le tissu des centres nerveux (encéphale et moëlle épinière) d'un animal qui avait reçu, en injection sous-cutanée, environ cinq grammes de chlorydrate de morphine dans l'espace d'un mois.

Une trace a été également trouvée dans le foie.

L'analyse du sang, à ce point de vue, a été jusqu'à présent négative, même dans le cas d'injection intra-veineuse, quelques heures après cette injection.

Nous avons déjà vu que la salive ne paraissait pas en contenir du tout.

Enfin, l'analyse des urines n'a également donné jusqu'à présent que des résultats à peu près négatifs.

Voici, du reste, les notes textuelles qui nous ont été remises par M. Cazeneuve, relativement à la recherche de la morphine dans la salive, dans les centres nerveux et dans le foie :

1° *Recherche de la morphine dans la salive d'un chien morphinisé.*

200 grammes de salive environ rendus par l'animal morphinisé ont été évaporés à la chaleur du bain-marie jusqu'à consistance de sirop clair. Ce residu a été repris par 60 grammes d'alcool absolu, afin de séparer la morphine, si toutefois elle existait, de la mucine salivaire et autres matières albuminoïdes. Le liquide alcoolique a été distillé. Reprenant le résidu de la distillation avec quelques gouttes d'acide chlorydrique étendu, nous avons obtenu une effervescence due à la décomposition des carbonates contenus normalement dans la salive. Filtrant, puis évaporant à siccité au bain-marie, nous avons fait réagir l'acide azotique pur sur une partie du résidu sec. La coloration rouge obtenue par l'action de cet acide concentré sur la morphine ne s'est point manifesté. Une autre partie du résidu reprise par l'eau n'a donné avec le perchlorure de fer aucune trace de coloration bleue. L'ammoniaque n'a déterminé aucune louche dans la solution aqueuse.

Le réactif de Trohde (1 milligramme de molybdate de sodium dans un centigramme cube d'acide sulfurique concentré), mis en action sur une partie du résidu sec, n'a donné aucune coloration. On sait que la morphine, même en quantité très-faible, détermine au contact de ce réactif l'apparition d'une couleur violette magnifique.

2° *Recherche de la morphine dans les centres nerveux et dans le foie d'un chien morphinisé.*

Les centres nerveux ont été soigneusement pulvérisés avec du sable pur, puis traités à plusieurs reprises à chaud par de l'alcool fort contenant 10 pour 100 d'acide tartrique. Après expression parfaite, nous avons laissé refroidir les liqueurs alcooliques, puis nous avons jeté sur un filtre. Les liqueurs alcooliques légèrement opalines ont été distillées, puis évaporées à siccité au bain-marie sur un peu de chaux récemment éteinte. Reprenant par un peu d'éther acétique pur et faisant évaporer ce dernier véhicule, nous avons obtenu une trace de résidu légèrement alcalin dénué de caractère cristallin sous le microscope. Une portion de ce résidu a pris une teinte rougeâtre avec l'acide azotique; une autre portion a donné une autre coloration légèrement violette avec le réactif de Throhde (1 milligramme de molybdate de sodium dans 1 centigramme d'acide sulfurique).

Nous concluons à la présence d'une trace de morphine.

Dans le foie nous avons recherché la morphine par le même procédé. Comme résultat final, nous avons obtenu avec le résidu alcalin définitif une réaction mieux tranchée avec le réactif de Trohde. La coloration violette, quoique faible, nous est apparue plus nette qu'avec le résidu provenant des centres nerveux.

Nous concluons à la présence également d'une trace de morphine dans le foie (1).

(1) Le résultat négatif de la recherche de la morphine dans les urines est confirmé par l'analyse faite récemment par E. Vogt, dans les circonstances suivantes; mais cet auteur a constaté en ce cas la présence de l'alcaloïde dans les matières fécales :

Un malade de 60 ans prenait tous les jours depuis 5 ans 1,3 de morphine et tous les deux jours 2,9 de morphine en injection sous-cutanée. L'a-

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

MORPHINISME AIGU

Étudié surtout au point de vue des phénomènes circulatoire et respiratoire, et des accidents nerveux.

S'il nous eût été loisible de donner à ce travail tous les développements qu'il eût comportés, nous aurions à faire, au début de cette seconde partie, une enquête, aussi complète que possible, sur les cas cliniques dans lesquels ont été notés les phénomènes physiologiques et toxiques dus à l'administration de la morphine. Obligé de nous restreindre, dans une certaine limite, nous avons cru devoir nous renfermer avant tout dans l'étude des observations qui, dans le domaine clinique, se rapprochent des faits physiologiques et trouvent dans les résultats de l'expé-

nalyse de l'urine de 24 heures fut faite par la méthode de Otto et Daggendorff avec l'emploi de l'alcool amylique. Elle donna un résultat absolument négatif. On ne put trouver une trace de morphine dans l'urine.

Les matières fécales réunies pendant trois jours furent traitées en partie par la méthode de Stas avec de l'alcool acidulé ; l'autre fut soumise à l'action d'un dialyseur puis traitée par la magnésie et l'éther acétique. Les deux méthodes permirent d'extraire la morphine en quantité assez considérable pour en faire l'analyse.

(*Annales de pharmacie*, 1876.)

rimentation, une interprétation non-seulement facile, mais en même temps utile pour la pratique.

A ce point de vue d'ailleurs et relativement au *morphinisme aigu*, c'est-à-dire aux effets physiologiques immédiats de l'action de la morphine, nous n'eussions rencontré dans les auteurs et dans les observations consignées dans les annales de la science, que des renseignements fort limités et très-incomplets, portant particulièrement sur les phénomènes nerveux en général, et sur l'état désigné sous le terme générique de *narcose*, et trop connus pour que nous ayons à en reprendre la description.

Quant à l'action de la morphine sur le cœur et la circulation, et sur les phénomènes respiratoires, rigoureusement étudiée et déterminée, elle n'a guère été réalisée, il est permis de le dire, par les cliniciens, et l'étude expérimentale que nous avons essayé d'en faire, tout incomplète qu'elle soit, est de nature, ce nous semble, à fournir des renseignements plus précis, et surtout à indiquer la voie dans laquelle, sur ce point particulier, devra s'engager désormais l'observation clinique.

Mais il nous est permis de donner, dès à présent, relativement à l'action immédiate de la morphine, sur les deux fonctions respiratoire et circulatoire, et aussi sur les phénomènes de calorification et d'innervation, deux observations inédites, qui, mises en regard de nos observations expérimentales, acquièrent un intérêt tout particulier, à raison de l'interprétation qu'il est facile de leur donner.

Observation I.

Injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine aux doses inférieures de 5 et 2 1/2 milligrammes chez un névropathique. — Effets physiologiques immédiats particulièrement du côté des fonctions respiratoire et circulatoire.

Au commencement de l'hiver de l'année 1874 qui fut, on le

sait, très-rigoureux, M. le docteur X.. fut pris subitement d'accidents assez insolites, caractérisés au point de vue symptomatique, par de la dyspnée, une toux quinteuse revenant par accès, avec expectoration abondante de crachats muqueux et filants; crachats mêlés de sang lorsque la quinte avait été très-violente ; on eût dit le début d'une coqueluche.

En réalité, ces accidents marquaient le début d'un asthme aigu, sans autre substratum bien accentué que de la trachéo-bronchite et un certain degré d'emphysème, qui augmenta avec les efforts de toux constituant les quintes.

Nous passons volontairement sous silence la description nosologique de cette affection pour arriver immédiatement à la partie de l'observation qui nous intéresse ici d'une façon particulière, c'est-à-dire à la thérapeutique, qui eut tout d'abord pour base, la médication morphinique en injections sous-cutanées, dans le but de prévenir, ou tout au moins d'atténuer les accès.

Ces derniers, qui se renouvelaient jusqu'à 3 et 4 fois dans les 24 heures et qui ne laissaient par conséquent que très peu de répit au malade, survenaient surtout la nuit à partir de 6 à 7 heures du soir, c'est-à-dire au commencement même de la période vespérale.

On commença par faire une injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine quelques instants avant l'explosion de l'accès, c'est-à-dire au moment où le malade éprouvait le pressentiment de cette explosion, d'après certaines sensations qu'il est inutile de décrire. C'est le malade lui-même qui pratiquait l'injection au niveau du pli de l'aine. Il eut d'abord recours à une dose très-modérée de 5 milligrammes. Il se soumettait pour la première fois à cette médication. Il convient de déclarer qu'il était d'une constitution essentiellement névropathique.

L'injection était à peine poussée depuis deux minutes, qu'après avoir tranquillement enlevé l'aiguille de la seringue Pravaz et restitué dans sa boîte, il fut pris d'un malaise particulier, consistant surtout en une angoisse précordiale très-douloureuse, bientôt accompagnée d'obnubilation des yeux, d'une sensation

de vide autour de soi, et puis de l'appréhension de ne plus pouvoir respirer.

Dès le début de ces phénomèmes, le malade ayant l'habitude de s'observer très-attentivement avait constaté, en tâtant son pouls, que celui-ci était devenu à la fois très-fréquent et très-petit. La main appliquée en même temps sur la région précordiale avait senti les battements du cœur très-précipités et comme désordonnés ; il avait d'ailleurs le sentiment intime de ces diverses perturbations ; mais le phénomène prédominant, celui qui constituait pour lui la situation la plus douloureuse, et qu'il est difficile d'exprimer, quand on ne l'a point éprouvée, c'est la sensation de l'impossibilité de respirer ; la mécanique respiratoire était pour ainsi dire suspendue ; tous les efforts faits pour réaliser une inspiration, alors que la conscience existait encore, étaient absolument infructueux. Bientôt cette menace de suspension de la respiration était suivie de l'arrêt momentané du cœur, et alors la syncope était complète, mais excessivement rapide.

La première fois, le malade ne voulant pas avoir recours à l'aide des personnes qui l'entouraient, et craignant de les tourmenter, supporta, sans rien dire, ces accidents; il en tint bon compte et se promit de se mettre en garde contre leur renouvellement à la prochaine occasion.

Il faut ajouter que l'accès d'asthme fut cette fois complétement prévenu et remplacé par un sommeil narcotique assez tranquille,

Le lendemain, l'injection fut réitérée, au même moment, mais avec une dose moindre de moitié, c'est-à-dire qu'il ne fut introduit que 2 1/2 milligrammes. Les accidents immédiats se reproduisirent avec les mêmes caractères et la même intensité. Toutefois l'état syncopal présenta moins de durée, ce qui fut probablement le résultat de la précaution prise par le malade de placer, immédiatement après l'injection, sa tête dans une position très-déclive.

Les phénomènes narcotiques furent également moins accentués, ce qui permit au malade de faire de ce qu'il ressentait une observation plus consciente. Il put s'assurer, entre autres choses dignes d'être remarquées, que la respiration qui, au début, avait été, comme la veille, très-anxieuse, très-irrégulière et comme impossible à réaliser, malgré de violents efforts volontaires,

avait peu à peu perdu de cette irrégularité, s'était rétablie avec son rhythme à peu près normal, mais avait, au bout d'une heure environ, singulièrement diminué de fréquence, bien que le sommeil narcotique ne fût pas complet, puisque le malade pouvait se livrer à des observations sur lui-même, avec toute la lucidité d'esprit nécessaire.

Ainsi, il put s'assurer, à plusieurs reprises, que ses inspirations atteignaient à peine la moitié du nombre normal moyen, c'est-à-dire de 9 à 10 par minute.

De même, à cette seconde période, les battements cardiaques avaient repris leur régularité, et diminué de fréquence, au point de n'être plus que la moitié environ du nombre normal habituel (de 45 à 50, au lieu de 100 à 120 après l'injection).

Cette fois, l'accès d'asthme ne fut pas empêché, mais seulement reculé de quelques heures. Mais les accidents consécutifs du côté de l'estomac (état nauséeux, vomissements), survenus à la suite des injections morphiniques, n'auraient pu permettre la conservation de son emploi, si, d'ailleurs, celui-ci n'avait été formellement contre-indiqué par le renouvellement inévitable, même à des doses minimes, des phénomènes immédiats d'une réelle gravité. En conséquence, l'usage de la morphine fut suspendu.

La suite de cette observation, dont l'intérêt ne saurait être méconnu, n'ayant plus trait à l'objet dont nous nous occupons ici, nous n'en continuons point la relation.

Elle peut d'ailleurs se passer de longs commentaires. Les points sur lesquels il importe d'insister et qui du reste sont particulièrement mis en relief dans l'observation même, ce sont les phénomènes immédiats relatifs aux modifications si remarquables de la respiration et des onctions de l'organe central de la circulation. Ainsi que l'on a pu s'en convaince, par la lecture de ce fait, les choses se sont passées ici comme dans nos expériences, et il est permis de dire que la clinique et l'expérimentation se donnent, en ce cas, absolument la main.

Cette concordance entre les résultats de l'observation clinique et expérimentale, serait sans doute plus fréquemment constatée si l'attention était plus expressément dirigée de ce côté.

On n'a pas oublié sans doute que. parmi les phénomènes nerveux tributaires de l'action physiologique et toxique de la morphine, nous avons eu à noter plus haut, à la suite de nos expériences, des accidents de forme convulsive à divers degrés : les uns sous forme de convulsions partielles, de phénomènes réflexes à leur summum, se montrant au cours même de la période narcotique sans qu'il y eût terminaison fatale ; les autres beaucoup plus accentués constituant un véritable tétanos, semblable au tétanos strychnique, ou bien les convulsions épileptiformes se produisant comme accident terminal et mortel.

Or, il nous a été donné, grâce à l'aimable obligeance de M. le professeur Verneuil, de recueillir un fait clinique observé dans son service à la suite d'une méprise, fait qui présente avec ceux dont il vient d'être question dans l'ordre expérimental, une similitude véritablement remarquable.

Bien que nous n'ayons pu nous procurer tous les détails de cette observation, nous n'hésitons pas néanmoins à en donner la relation, en nous plaçant spécialement au point de vue qui nous occupe.

Observation II.

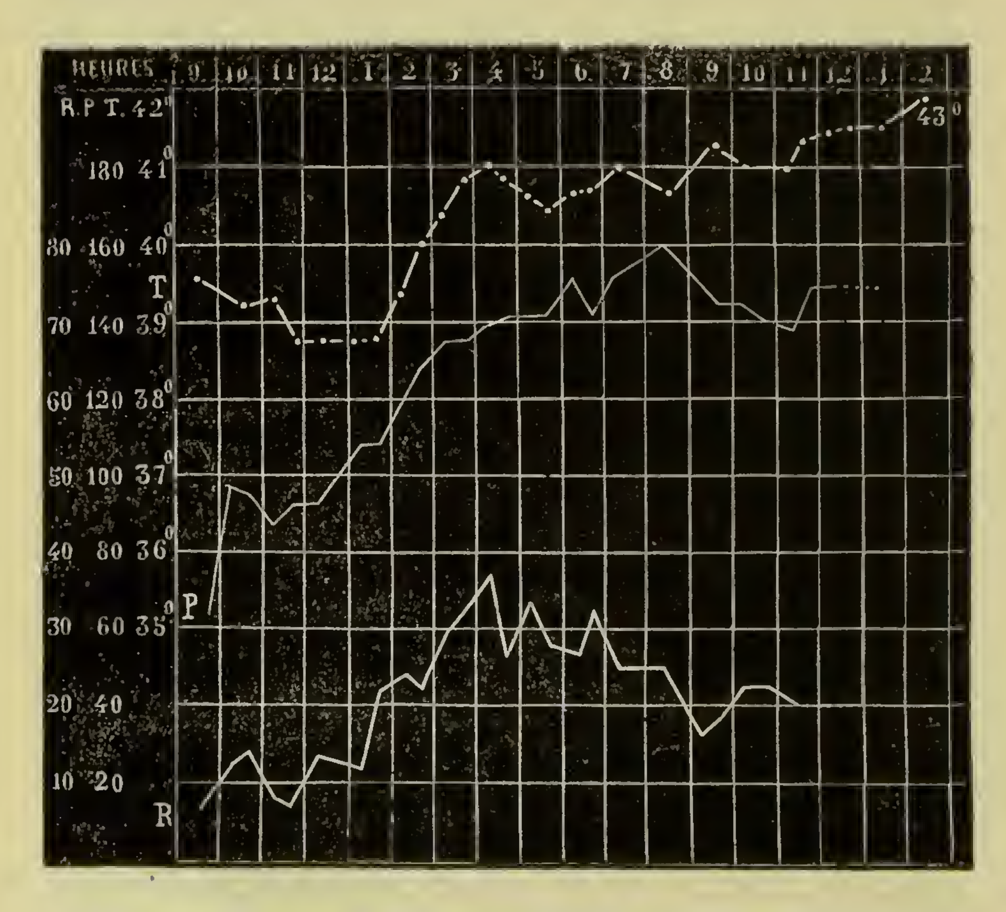
Intoxication morphinique. — Effets sur le cœur, sur la respiration et sur la température. — Accidents mortels de nature convulsive.

On administra par erreur à un malade atteint d'une affection chirurgicale, peu grave d'ailleurs, un gramme de chlorhydrate de morphine, croyant administrer un gramme de sulfate de quinine.

La méprise eut lieu à 7 heures et demie du matin. A neuf heures, au moment de la visite, le malade était déjà plongé depuis quelque temps dans le coma le plus profond. Malgré l'administration immédiate des substances considérées comme antidotes de la morphine, telles que tannin, café, etc., on ne put faire sortir le malade de cet état de torpeur.

Impossibilité d'en tirer un seul mot. — La pupille est très-dilatée. Le malade est dans un état de contracture générale surtout d'opisthotonos. Le pouls est petit, la respiration lente.

Depuis ce moment (9 heures du matin) jusqu'au lendemain matin à 2 heures, heure à laquelle le malade succomba, on a suivi les modifications de la respiration, du pouls et de la température, heure par heure, ainsi que l'indique le tracé ci-joint.



La température était à 9 heures de 39°5 ; elle descendit bientôt d'un degré environ pour rester stationnaire pendant quelques heures; puis, à 2 heures du soir, elle prend une marche ascen-

dante avec des modifications insignifiantes et arrive au moment de la mort au chiffre de 43°.

La respiration, lente d'abord, s'accéléra bientôt, atteignit son summum vers 4 heures du soir, puis baissa sensiblement au fur et à mesure qu'on se rapprochait du moment de la mort.

Le pouls, petit dès le début, s'accéléra pendant tout ce temps et subit vers la fin un très-léger ralentissement. La terminaison fatale eut lieu à 2 heures du matin, c'est à dire 19 heures environ après l'ingestion de cette dose massive de chlorhydrate de morphine.

Ce qui s'est passé dans le cas que nous venons de relater du côté de la circulation et de la respiration est conforme, à peu de choses près, aux résultats de nos observations expérimentales. Mais il y a eu, du côté des modifications de la température, quelque chose qui, en apparence, semblerait s'éloigner de ce qui a été constaté habituellement sous l'influence du morphinisme aigu, c'est-à-dire l'abaissement plus ou moins rapide et intense de cette température. Or on s'explique facilement cette apparente contradiction quand on considère les conditions spéciales dans lesquelles s'est produite ici l'augmentation successive de la calorification. Les phénomènes convulsifs et tétaniques, qui ont marqué la période terminale de l'intoxication, expliquent suffisamment l'hyperthermie; car nous n'avons pas besoin de rappeler que cette hyperthermie est, en effet, la conséquence habituelle des phénomènes tétaniques.

Enfin, nous ferons remarquer que la dilatation pupillaire s'est également manifestée dans ce cas comme le signe habituel de la véritable intoxication morphinique, et même, ainsi que nous allons le voir dans la deuxième partie à laquelle nous arrivons, du morphinisme chronique.

Il convient toutefois à ce propos de tenir compte, dans le cas précédent, de l'influence des phénomènes asphyxiques relevant de l'état tétanique.

CHAPITRE II

MORPHINISME CHRONIQUE

Étude clinique des effets résultant de l'usage répété et longtemps continué de la morphine, faite principalement au point de vue des altérations de nutrition et de l'action sur le système nerveux.

En abordant ce deuxième chapitre de notre étude clinique, qu'il nous soit permis de répéter que notre intention n'est pas d'embrasser ce sujet dans tous ses détails.

Nous nous renfermerons, ainsi que nous l'avons fait, dans le chapitre qui précède, dans l'étude des points qui ont été particulièrement mis en relief dans nos recherches expérimentales; de façon à rapprocher encore une fois, autant que possible, et pourtant sans préméditation, les résultats de l'expérimentation et de l'observation clinique.

A ce point de vue, et en nous restreignant aux limites que nous avons dû nous imposer, nous aurons particulièrement à porter notre attention sur les phénomènes qui ressortissent aux modifications imprimées, par l'usage réitéré de la morphine, aux fonctions de nutrition et du système nerveux.

Mais nous tenons à le déclarer de suite, en ce qui concerne ce dernier, nous mettrons presque complétement de côté les accidents qui, par leur forme, appartiennent spécialement à l'aliénation mentale accidentelle : nous avons nommé l'état particulier, et certainement intéressant qui a été désigné, sous le nom de manie morphinique ou *morphiomanie*, et sur lequel ont été faits et publiés dans ces derniers temps des travaux importants.

Nous avons à peine besoin de rappeler les noms qui se

rattachent à ces travaux, notamment ceux de Leidesdorff et de Levinstein (1).

Nous avons le regret de ne pouvoir suivre ces auteurs sur le terrain spécial sur lequel ils se sont placés, relativement aux symptômes cérébraux d'ordre mental. C'est un point que nous nous proposons de reprendre en sous-œuvre. Mais aujourd'hui, fidèle à notre programme, et sans négliger absolument certains phénomènes qui se réfèrent aux fonctions altérées des centres nerveux, nous nous attacherons surtout, ainsi que nous l'avons dit, aux modifications nutritives, en produisant des faits absolument inédits.

Celui dont la relation va suivre et qui mérite bien d'être placé en tête de cette étude, est remarquable entre tous ceux de cette nature que l'on peut avoir à observer. Nous le devons à l'obligeance de notre excellent maître M. le Dr Desnos, dont il suffit, du reste, de citer le nom pour être sûr de rencontrer tout ce qu'exige de qualités une observation complète et consciencieuse.

Observation III.

Dyspepsie, hypochondrie. — Morphinisme par abus des injections sous-cutanées de solution de morphine.

M. K..., négociant, originaire du nord de la France, vint de bonne heure à Paris où il s'occupait d'affaires.

Vers l'âge de 30 ans, à la fin de 1860, il fit une entreprise considérable qui ne laissa pas que de lui demander beaucoup de soins et de lui coûter des soucis. Bien que cette entreprise réus-

(1) Leidesdorff. — *Dans Wiener medizinische Wochenschrift*, 1874.

Levinstein. — *Bulletin de thérapeutique. — Trad. du London medical Record* 1876.

Gubler. — *Voyez article morphine dans : Commentaires du Codex medicamentarius.*

Aug. Voisin. — *Du traitement curatif de la folie par le chlor. de morphine, dans le Bulletin de thérapeutique*, 1874.

sît, il ne tarda pas à présenter des phénomènes très-formels de dyspepsie et d'hypochondrie dont il avait, d'ailleurs, déjà ressenti jadis quelques atteintes. Les symptômes de dyspepsie consistaient surtout en de l'irrégularité de l'appétit, de l'anorexie, parfois considérables, des sensations de pesanteur à la région de l'estomac, après le repas, en des renvois acides fréquents survenant sans cause connue ou par le fait de l'ingestion de vin coupé d'eau, de café noir. Cette disposition à l'acescence s'accompagnait de migraines, souvent fort violentes. L'hypochondrie se traduisait par une préoccupation de sa santé, hors de proportion avec les troubles que celle-ci présentait, par une grande irritabilité de caractère, des accès de tristesse invincible, de l'agitation, de l'insomnie. Ceci se passait à la fin de l'année 1861. C'était le moment où commençait à se vulgariser l'emploi des injections hypodermiques de substances narcotiques et notamment de chlorhydrate de morphine. Un médecin, dans le but de calmer les symptômes nerveux, eut alors l'idée de conseiller des injections sous-cutanées de morphine. Celles-ci, faites d'abord à petites doses, avec ménagement donnèrent au début quelques résultats favorables, c'est-à-dire que les accidents névropathiques s'amendèrent momentanément.

Malheureusement on avait appris au malade à se faire les injections lui-même. Il s'était, en outre, procuré le moyen d'acheter facilement de la morphine en grande quantité. Comme il trouvait dans la sédation momentanée de ses accidents nerveux un certain bien-être, il augmenta peu à peu le nombre des injections, en même temps que la proportion de morphine contenue dans les solutions. Car pouvant, comme je viens de le dire, s'approvisionner de morphine en quantité considérable, et muni de balances, il faisait ses solutions lui-même.

Au bien-être relatif produit par l'atténuation des accidents nerveux, vinrent bientôt se joindre des sensations agréables dues à l'action des doses de morphine rapidement augmentées, sensations fort analogues, d'après le malade, à celles que donne l'usage des alcooliques.

Aussi les proportions de morphine s'élevèrent-elles bientôt aux doses considérables de 30 et 40 centigrammes administrées en

vingt-quatre heures, par la méthode des injections sous-cutanées, car M. K... n'en introduisait pas par le tube digestif.

Tel était l'état des choses au point de vue du morphinisme, lorsque je fus appelé à donner mes soins à M. K...

Pour qu'on comprenne bien la portée de cette observation, pour qu'on en apprécie l'exactitude, bien qu'elle soit rédigée sommairement, il peut être utile de dire, en quelques mots, les relations dans lesquelles je me trouvais avec M. K..., dans quelles conditions j'ai pu l'observer.

Très-lié avec lui depuis un assez grand nombre d'années, j'avais d'abord été consulté par lui quelquefois, pour les accidents de dyspepsie et d'hypochondrie auxquels j'ai fait allusion; puis j'étais resté près d'une année sans le voir. Voici pourquoi : sous l'influence de l'élévation incessante des doses de morphine (car celles de 30 et de 40 centigrammes n'étaient que les doses avouées, et je sus que parfois elles avaient été plus que doublées et triplées, quelquefois même il est devenu impossible de calculer les doses absorbées, et alors il est survenu des accidents spéciaux (sur lesquels je reviendrai); sous l'influence de ces abus, le *caractère* se métamorphosa de telle façon que M. K... négligea complétement ses affaires, devint profondément triste. Malgré des voyages et divers autres moyens employés pour modifier cet état, il s'obstinait à rester dans sa chambre, à garder le lit, sans vouloir recevoir personne. J'étais consigné comme tout le monde, d'autant mieux que quelques médecins qu'on avait trouvé moyen d'introduire près de lui, sous différents prétextes, avaient voulu brusquement l'arracher à ses habitudes d'apathie et de morphinisme. Il avait pris la médecine et les médecins en horreur. Cependant, un jour, sans qu'on ait jamais su sous quelle influence, il demanda à me voir ; il m'invita à revenir, ainsi que sa famille. En raison de nos relations de vieille amitié, je me suis trouvé amené à lui donner et à lui faire accepter des soins spéciaux, répétés, prolongés, en dehors de ceux dont il est possible d'entourer la plupart des malades. J'ai donc pu l'observer minutieusement, voir chez lui le morphinisme sous des aspects variés.

Averti par les insuccès des médecins éminents qui m'avaient précédé, je renonçai à l'idée de supprimer complétement et sur-

tout brusquement l'usage de la morphine, comme récemment encore l'a conseillé Levinstein.

Je reste d'ailleurs convaincu que j'aurais complétement échoué dans cette tentative.

La méthode curative de Levinstein par la suppression brusque de la morphine, qui peut donner parfois de bons résultats, mais dont l'utilité est discutable, si on veut la généraliser, n'est guère applicable que dans une maison de santé ou dans un asile. Je n'aurais trouvé ni dans la volonté fort affaiblie de M. K..., qui chérissait sa funeste habitude, ni dans son entourage, les moyens de réaliser une réforme aussi radicale. Je ne songeai pas davantage à forcer immédiatement mon malade à quitter le lit, à sortir, à voir du monde, à reprendre ses affaires, ou du moins je dus renoncer promptement à cette idée. Je m'aperçus vite que cela serait tout aussi impossible. Je résolus donc d'agir graduellement, par la patience, par la persuasion, par l'influence relative que pouvait me donner la grande confiance que M. K... avait placée en moi. On verra que j'ai réussi, sinon entièrement, au moins d'une manière assez satisfaisante. Peut-être même le succès eût-il fini par être complet sans le malheur qui est venu anéantir, avec le malade, le résultat de mes efforts.

Quoi qu'il en soit, comme la déshabitude se fit assez longtemps attendre, je pus saisir, au début de mon intervention, les phénomènes produits chez M. K... par le morphinisme à haute dose. Le nombre des injections ou piqûres, selon l'expression du malade, faites en vingt-quatre heures, était très considérable. Elles étaient répétées toutes les trois heures, toutes les deux heures, parfois toutes les heures. Les quantités de morphine injectées dans le même temps, s'élevaient à 60, à 70, à 80 centigrammes, un gramme, et même plus haut. Elles ont été quelquefois même portées jusqu'à deux grammes. Ces doses énormes, M. K... ne les avouait pas à l'ordinaire, il ne convenait guère que de celles de 40, 50, 60 centigrammes. C'était seulement de temps à autre, dans des moments d'épanchement ou lorsque quelqu'un des accidents insolites que j'indiquerai tout-à-l'heure, me conduisait à serrer mon interrogatoire, si je croyais trouver un moment propice, qu'il confessait la réalité de ces doses exagérées.

Avec les doses moyennes de 50, 60, 70 centigrammes, voici ce qu'on observait.

Le sommeil narcotique ne se produisait pas, il y avait beaucoup plutôt de l'agitation, de l'insommie; non pas que M. K... ne dormait pas du tout, mais la quantité d'heures de son sommeil, était de beaucoup au-dessous de celle qui est nécessaire à un homme bien portant. De plus, la distribution de ces heures de sommeil était insolite. M. K... passait la plupart de ses nuits, blanches; c'est-à-dire que, gardant presque toute la nuit de la lumière dans sa chambre, il lisait avec plus ou moins d'assiduité jusque vers quatre ou cinq heures du matin, s'interrompant seulement de temps à autre, assez fréquemment malheureusement, pour se faire des piqûres. A cette heure, épuisé de fatigue, il s'endormait, après une dernière injection, jusque vers neuf ou dix heures du matin; et encore son sommeil était-il très-léger; le moindre bruit suffisait pour l'éveiller.

A son réveil, brisé de fatigue, prétendait-il, d'une faiblesse désespérante, c'était son expression, il refusait de quitter son lit, malgré les supplications de sa famille, Il y restait parfois ainsi plusieurs jours, ne se levant que pour les besoins indispensables du ménage, pour uriner, pour aller à la garde-robe, ou pour aller sur un meuble voisin, préparer ses solutions de morphine. Pendant la journée, gardant souvent les persiennes et les épais rideaux de sa chambre fermés, conservant de la lumière artificielle, il continuait à lire, comme pendant la nuit, ou, restait dans l'inaction et surtout s'occupait beaucoup de ses injections, qu'il pratiquait très-lentement. Ce n'était qu'à quatre ou cinq reprises qu'il vidait une seringue de Pravaz dans son tissu cellulaire.

Malgré la faiblesse accusée par le malade, il n'a jamais cependant présenté, en aucun point du corps, aucune paralysie. On a même pu constater, en quelques occasions, qu'il avait conservé une force musculaire considérable.

Les fonctions *digestives* étaient profondément troublées. Ce trouble consistait surtout en une anorexie absolue, souvent pendant plusieurs jours de suite, il refusait tous les aliments solides qui lui étaient apportés, ne vivant que de bouillon concentré, de café noir très-fort, et parfois d'un peu de vin, de

liqueur; la constipation était d'ordinaire opiniâtre. Parfois, mais rarement quelques hémorroïdes.

A l'anoxerie, à la flatulence, à la bradypepsie alternant avec l'acessence, à la constipation, se bornaient d'ordinaire les troubles des fonctions digestives. Deux ou trois fois cependant sous l'influence des doses insolites, même pour lui, d'un gramme et demi ou deux grammes dont j'ai parlé, auxquelles il se trouvait parfois entraîné, comme un dipsomane se trouve tout-à-coup conduit à boire des quantités énormes d'alcool, il se produisit des vomissements bilieux, incoercibles, incessants, qui duraient de douze à vingt-quatre heures.

Plus tard, lorsque les doses de morphine eurent été diminuées et que le goût pour les aliments commença à revenir, il arriva plus d'une fois qu'une injection de morphine réveillait l'appétit défaillant. Parfois M. K... interrompait son repas pour se faire une piqûre, et prétendait manger ensuite de meilleur appétit.

Il y avait de temps à autre, mais non souvent de la céphalalgie. Les pupilles ne présentaient pas de contraction anormale. En dehors de la morosité, de l'obstination à garder le lit, à rester renfermé dans sa chambre, à ne pas voir de monde, d'une apathie qui alterna quelquefois avec une excitation qui donna lieu à des scènes violentes, les facultés intellectuelles paraissaient intactes. M. K... causait bien, était fort instruit et parlait de toutes choses fort sensément. Une fois ou deux cependant, en même temps que les vomissements dont il vient d'être question, et sous la même influence, il y eut un délire transitoire, du reste, et sur lequel je ne puis fournir de plus amples renseignements, n'en ayant jamais été témoin.

Je n'ai également eu connaissance que par ouï-dire des scènes de violence auxquelles je viens de faire allusion. M. K... a toujours été avec moi et en ma présence d'un caractère très-doux, très-égal, fort aimable.

Les facultés génitales s'étaient fort affaiblies.

Voici quel était l'effet immédiat d'une injection de morphine sur l'organisme en général et sur le système nerveux en particulier. Il sera plus saisissant si on le compare à celui que produisait la privation de cet agent, c'est-à-dire l'absence d'injec-

tion depuis quelques heures seulement. Lorsque depuis deux ou trois heures aucune piqûre n'avait été faite, M. K... pâlissait, ses lèvres devenaient blêmes, légèrement bleuâtres, il déclarait se trouver sous le coup d'une immense faiblesse, sans souffrance localisée. Lui qui avec moi se laissait volontiers aller à la gaieté, qui volontiers aussi tenait le dé de la conversation, dont la parole était d'une grande facilité, commençait à devenir triste, l'idéation, l'appropriation et l'articulation des mots devenaient difficiles; il bégayait un peu, avec léger tremblement des lèvres, ses mains elles-mêmes devenaient un peu tremblantes ; il présentait, en un mot, le tableau d'un paralytique général au début de sa maladie ; absolument comme un alcoolique le matin au réveil, avant d'avoir pris de nouvelles doses de boisson. Il avait conscience de cet état. Je dois me hâter d'ajouter, qu'en dehors de ces accidents transitoires, en rapport avec la privation de morphine, M. K.... jusqu'à sa mort n'a jamais présenté de signes qui aient pu autoriser à admettre l'existence d'une périencéphalite diffuse. Les pupilles ne présentaient pas de contraction anormale bien accentuée.

C'était aux membres inférieurs et particulièrement à la face externe des cuisses qu'étaient pratiquées les piqûres. Sous l'influence de ces irritations multipliées, chaque piqûre pouvant devenir et devenant souvent le point de départ d'un petit dépôt plastique qui se résorbait avec plus ou moins de difficulté, la peau de ces régions s'était considérablement épaissie, en même temps que le tissu cellulaire subjacent en avait revêtu un aspect qui rappelait, par certains côtés, celui de parties atteintes de lèpre tuberculeuse. Parfois sous l'influence de piqures trop réitérées et des phénomènes de cachexie qui accompagnaient des excès inaccoutumés de morphine, d'une diète plus complète encore qu'à l'ordinaire, ces parties s'enflammaient, devenaieut très-douloureuses, chaque piqure était le point de départ d'un gros tubercule rougeâtre. Quelques-uns de ces tubercules se transformaient même en abcès; et il était alors nécessaire de maintenir pendant plusieurs jours, les cuisses complétement enveloppées de cataplasmes de bouillie de fécule de pommes de terre.

Lorsque par hasard M. K.... introduisait l'injection dans une

veinule, ce qu'il reconnaissait à ce qu'il sortait un peu de sang par la canule, il éprouvait immédiatement par tout le corps des sensations de fourmillements, de piqure ; il comparait ses sensations à celles qu'auraient produite l'introduction du vinaigre dans les veines. Il avait en même temps des symptômes de congestion encéphalique. Rougeur de la face, céphalalgie, bourdonnement d'oreilles, vertiges.

C'est dans ces conditions que j'entrepris ma cure par la diminution graduelle de doses de morphine. Cela fut long, exigea beaucoup de patience, de tenacité et de soins. Plus d'une fois il y eut des rechutes consistant en l'administration de doses exagérées avec leurs conséquences, succédant à une des diminutions notables, considérables même parfois, coïncidant avec des améliorations parallèles de l'état général et des divers accidents propres au morphinisme. Cependant le succès ne fit pas défaut à nos efforts. J'obtins assez vite, un abaissement du chiffre de la morphine à 30 centigrammes en 24 heures ; cependant il n'était pas rare qu'on remontât momentanément à 40 centigrammes, mais on ne les dépassait pas et ces écarts ne se prolongeaient pas. En même temps M. K... commençait à consentir à sortir du lit. Au début ce ne fut d'abord qu'à l'occasion de mes visites. Il ne se levait que pour me recevoir. Toutefois si ma présence se prolongeait (j'y restais ordinairement plusieurs heures de la soirée), il se recouchait, et continuait à causer. Si, pour une raison quelconque je restais plusieurs jours sans venir, le malade restait pendant le même temps au lit. Cependant un peu plus tard, à mesure que son état s'améliorait, il se levait indépendamment de ma présence, et peu à peu prolongeait son séjour hors du lit, à mesure qu'il avançait vers la guérison. Il finissait enfin par se lever presque toute la journée, ne se couchant le soir que vers neuf ou dix heures. Cependant il ne se leva presque jamais plus tôt que vers dix ou onze heures.

C'est de la même façon que graduellement, malgré sa répugnance, je l'amenai à s'alimenter autrement qu'avec des bouillons et des potages. De même au commencement ce n'était qu'en ma présence, pressé par mes sollicitations, distrait par la conversation, qu'il consentait à manger quelques aliments solides

(viande, poisson, légumes, dessert) : de même que lorsque j'omettais de le venir voir, il ne se levait pas, il ne faisait pas davantage de repas solides. La quantité de ses aliment était d'abord minime, peu à peu il l'augmenta, de même que graduellement il prit l'habitude de manger en mon absence. Il avait fini, non-seulement par se lever tous les jours, pendant la plus grande partie de la journée (à moins de quelques excès passagers de morphine) mais encore par faire quotidiennement un dîner fort confortable, ainsi que j'en ai été témoin souvent. Il n'a jamais fait le matin qu'un déjeuner fort léger. Parfois au milieu de son dîner, il me déclarait qu'il était fatigué et n'avait plus faim, il quittait alors la table pour se faire une injection. Peu de minutes après, il se reprenait à causer gaiement et à manger de bel appétit.

Après avoir obtenu la sortie du lit, je voulus obtenir la promenade en plein air, le renoûment des relations extérieures, la reprise des affaires. Cela fut plus difficile. Ce ne furent d'abord que de courtes promenades dans les allées les plus reculées du bois de Boulogne, but habituel de nos excursions.

M. K... redoutait les endroits où la foule se donne rendez-vous. Peu à peu les promenades se prolongèrent et se firent indépendamment de ma présence.

En résumé, au bout d'un an, j'étais arrivé à ce résultat relativement très-favorable. M. K... ne s'administrait plus en 24 heures que 5, 10 ou 15 centigrammes au plus de morphine, quantité minime si on la compare à celles que j'ai indiquées plus haut ; il mangeait raisonnablement, se promenait, vaquait à une partie de ses affaires, faisait souvent, le soir, de longues promenades en ma compagnie et en celle de quelques-uns de ses parents ou de ses amis. Nous étions même parvenus à le faire aller quelquefois au spectacle ; parfois, quoique très-rarement, en soirée, où il fit même de la musique, qu'il cultivait avec quelque succès.

Mais cette amélioration, j'allais presque dire cette guérison ne devait pas être de longue durée. Une catastrophe qui vint frapper profondément M. K..., remit tout en question. A partir de ce moment, il renonça d'une manière absolue à ses prome-

nades, se confina de nouveau dans sa chambre, recourut de rechef à des doses élevées de morphine. Celles-ci cependant n'atteignirent jamais les exagérations des premiers temps. Je cherchai bien encore à lutter contre les résultats de cette rechute. Mais cette fois je n'obtins plus les mêmes succès. Je parvins bien à faire abaisser un peu le chiffre des doses de morphine, mais ce fut tout. Un an plus tard, M. K... mourait emporté en peu de jours par une maladie aiguë, tout à fait étrangère d'ailleurs, à l'usage de la morphine.

L'observation qui précède est rapportée avec un tel soin ; tous les détails les plus circonstanciés, même les plus minutieux, y sont notés et interprétés avec une attention et une perspicacité telles que nous craindrions véritablement d'en affaiblir la portée en y ajoutant de longs commentaires, dont elle peut si facilement se passer.

Nous nous contenterons de marquer, en quelque sorte, les points qui se rapportent le plus spécialement aux aspects sous lesquels nous avons envisagé la question du morphinisme chronique dans cette étude.

Cette analyse succincte pourra d'ailleurs servir d'occasion et de texte à quelques réflexions sur la méthode de traitement adopté dans ces cas par Levinstein, et que nous ne craignons pas de traiter, dès à présent, de paradoxale.

Et d'abord, remarquons que, dès le début de son observation, M. Desnos a noté chez son malade, comme effet de doses déjà très-élevées de morphine que s'administrait celui-ci des sensations agréables comparées par le sujet lui-même, aux sensations que produit l'usage des alcooliques. Cette assimilation est constante dans ces conditions, et c'est sur elle que Levinstein a surtout basé le rapprochement de l'alcoolisme chronique avec le morphinisme en systématisant, pour ainsi dire, cette similitude nosologique.

A côté de ces sensations, qui ne sont que le prélude de phénomènes plus graves du côté des fonctions nerveuses, et qui constituent par leur nature agréable un attrait particulier entraînant les malades dans la voie où ils se sont engagés, viennent se placer des troubles psychiques, plus ou moins graves, commençant par les modifications du caractère, une apathie profonde, l'amour de la solitude et la misanthropie, la perversion des sentiments affectifs, et finissant par un état maniaque réel, souvent caractérisé par la prédominance des idées de suicide.

M. K... ne semble pas en être arrivé jusque-là, très-probablement grâce à l'intervention efficace de M. Desnos ; mais il est permis de dire qu'il a passé par tous les intermédiaires.

Nous ne saurions trop appeler l'attention sur la description des phénomènes immédiatement consécutifs à l'injection de chlorhydrate de morphine, que pratiquait sur lui-même M. K... On note surtout parmi ces phénomènes l'état d'insomnie et d'agitation particulière qui sont la caractéristique de l'action physiologique de l'opium, dans la catégorie des phénomènes réflexes morbidement exagérés.

Les pupilles, dit l'observateur, ne présentaient pas de contraction anormale, mais nous ne trouvons pas non plus notée la dilatation ; peut-être l'attention de M. Desnos n'a-t-elle pas été suffisamment portée de ce côté, car, ainsi que nous l'avons vu dans nos observations expérimentales et aussi dans quelques faits cliniques, la dilatation pupillaire est plutôt la règle dans le morphinisme chronique, quoi qu'il en soit, il n'est pas indifférent de noter que, dans le cas qui précède, il n'y avait point d'atrésie des pupilles.

Les troubles digestifs ont été notés avec un soin qui nous dispense d'y insister.

En présence de la conduite qu'il convenait de tenir,

dans de pareilles conditions, M. Desnos fait très-judicieusement remarquer que la méthode curative de Levinstein, consistant dans la suppression brusque de la morphine, est très-discutable en son opportunité et ne saurait, en tous cas, être généralisée ; nous ajouterons à cette appréciation, avec laquelle nous sommes tout à fait d'accord que, malgré quelques résultats exceptionnellement favorables, cette méthode nous paraît complétement paradoxale, ainsi que nous le disions plus haut et en contradiction formelle avec l'assimilation faite par Levinstein lui-même, et avec raison, du morphinisme avec l'alcoolisme chronique. Il n'est pas besoin de rappeler (car le fait est classique) que les manifestations de l'alcoolisme, ayant surtout pour prédominance les symptômes psychiques et délirants, exigent expressément la continuation de l'usage de l'alcool durant le traitement le plus rationnel possible de cet état. Eh bien, s'il est vrai, et cela n'est pas douteux, que le morphinisme amène un état semblable, il est évident que la même méthode de traitement doit intervenir pour l'un comme pour l'autre, et que l'emploi de la morphine, passé à l'état d'habitude morbide chez un malade, ne saurait être sans inconvénient, et il est permis de le dire, sans danger, brusquement supprimé. Peut-être cela peut-il avoir lieu dans le cas où cette habitude n'est pas suffisamment invétérée pour que l'intoxication morphinique n'ait pas imprimé son cachet à l'organisme ; ou bien, ce qui revient d'ailleurs au même, lorsque les doses absorbées ont été tenues dans une moyenne inférieure. Mais il n'en saurait être ainsi, nous le répétons, lorsque l'on est en présence de véritables symptômes du morphinisme confirmé. Rien ne saurait mieux le prouver que ce qui se passe chez les malades dans l'intervalle des prises de la substance toxique, et le fait de M. K... en est un exemple remarquable. Nous ne résistons pas au désir de reproduire textuellement ce qui a été consigné à ce propos dans son

observation : « Lorsque depuis deux on trois heures aucune « piqûre n'avait été faite, M. K... pâlissait, ses lèvres de- « venaient blèmes, légèrement bleuâtres ; il déclarait se « trouver sous le coup d'une immense faiblesse sans « souffrance localisée. Lui qui, avec moi, se laissait vo- « lontiers aller à la gaîté, qui volontiers aussi tenait le « dé de la conversation, dont la parole était d'une grande « facilité, commençait à devenir triste ; l'idéation, l'ap- « propriation et l'articulation des mots devenaient diffi- « ciles. Il bégayait un peu avec un léger tremblement « des lèvres, ses mains elles-mêmes devenaient un peu « tremblantes ; il présentait, en un mot, le tableau d'un « paralytique général au début de la maladie, absolument « comme un alcoolique, le matin au réveil, avant d'avoir « pris de nouvelles doses de boissons. Il avait conscience « de cet état. Je dois me hâter d'ajouter qu'en dehors de « ces accidents transitoires, en rapport avec la privation « de morphine, M. K..., jusqu'à sa mort, n'a jamais pré- « senté de signes qui aient pu autoriser à admettre l'exis- « tence d'une périencéphalite diffuse. »

Enfin il nous reste à signaler, dans ce fait si remarquable à tant d'égards, l'état local des parties où étaient pratiquées d'une façon si fréquente les injections hypodermiques. Les modifications présentées par les tissus sous-cutanés se rapprochent beaucoup, ainsi qu'on peut s'en convaincre, de ce que nous avons observé sur nos animaux en expérience, à la période qu'il est permis d'appeler de *cachexie morphinique*.

A propos de cachexie morphinique, on ne lira pas sans intérêt l'observation suivante, non-seulement à cause de la particularité relative à l'état cachectique du malade, mais encore à cause de certains effets produits par l'administration de la morphine continuée pendant un certain

temps. Nous devons la communication de ce fait à M. le docteur Rigal ; nous le prions d'agréer ici tous nos remercîments.

Observation IV.

Cancer du sein. — État très-douloureux. — Administration du chlorhydrate de morphine, d'abord en injections sous-cutanées, puis à l'aide de suppositoires. — Effets immédiats et chroniques de la morphine, modification remarquable de la teinte cachectique par le fait de la suppression de la morphine.

Madame X..., 60 ans, très-nevropatique, caractère mobile, irritable, femme très-nerveuse dans le sens ordinaire du mot, quoique n'ayant jamais présenté d'accidents hystériques francs.

Cette femme est atteinte depuis 2 ans d'un cancer du sein droit non ulcéré. Ce cancer occasionnait de vives douleurs contre lesquelles on employa le chlorhydrate de morphine.

Le 16 novembre 1875, une injection sous-cutanée de 0 gr. 005 milligrammes est pratiquée. La malade éprouve du vertige, un malaise général considérable; vomissements, diminution de l'appétit.

Du 16 au 20 novembre, injections quotidiennes de 5 à 7 milligrammes. Les mêmes accidents se reproduisent à chaque fois. La malade, de plus en plus énervée, refuse les injections à cause de la douleur déterminée par la piqûre et de celle provoquée par de petites inflammations sous-cutanées, circonscrites, qui succédaient à chaque piqûre, et donnaient lieu à une tuméfaction inflammatoire de la grosseur d'une demi-noix, persistant pendant 3 à 4 jours.

L'injection est alors remplacée par des suppositoires contenant de 7 à 15 milligrammes de morphine.

Ces suppositoires sont employés presque journellement du 25 novembre au 15 janvier. Sous leur influence on obtient un appaisement notable des douleurs causées par le cancer ; mais alors apparaissent les accidents suivants qui se sont produits avec une grande régularité pendant tout le temps de l'administration de la morphine.

Etat nauséeux habituel, quelquefois vomissements de matières

muqueuses ou bilieuses. Fréquemment sensibilité de l'épigastre avec très-grand malaise. Etat vertigineux léger. Alternatives de tristesse, de découragement et d'excitation avec irritabilité du caractère, pleurs, gronderies, emportements, etc. Constipation habituelle, suppression de l'appétit. Dégoût pour les aliments. Pesanteurs après les repas. Digestions très-lentes et très-laborieuses. Diminution des forces ; amaigrissement. La peau présentait une coloration jaune terreuse particulière.

Ces accidents existaient à leur summum pendant les deux heures qui suivaient l'introduction du suppositoire, mais se continuaient vers l'intervalle, bien que la dose employée chaque jour ne dépassât pas 15 milligrammes. Le 15 janvier des champignons, cancéreux sont frappés de gangrène dans les deux tiers environ de la tumeur ; ils disparaissent et à leur place existent de larges ulcérations avec de nombreuses végétations. Les douleurs disparaissent, ce qui permet de supprimer l'usage de la morphine. Voici ce que l'on observe alors : au bout de 5 à 6 jours, retour graduel de l'appétit, augmentation des forces ; et, fait important à noter, la coloration du teint au lieu d'être terreuse devint pâle. Amendement de tous les autres symptômes, d'autant plus notable que le cancer avait fait des progrès et que la malade semblait moins cachectique. Cette amélioration dura pendant six semaines environ, après ce moment, le cancer fit de très-rapides progrès, la suppuration considérable d'ailleurs amena en très-peu de temps, une perte notable des forces.

On remarquera que, dans le fait qui précède, la morphine a été, en majeure partie, administrée à l'aide de suppositoires. Bien que les doses n'aient pas été très-élevées, elles n'en ont pas moins produit des accidents notables, en même temps qu'une véritable influence chronique, assez accentuée sur les fonctions nerveuses et digestives de la malade ; mais ce qui mérite surtout d'attirer l'attention, c'est la modification très-nette qui parait s'être produite du côté de la teinte cachectique de la malade, modification consistant dans la disparition de la coloration

terreuse de la peau, pour faire place à la simple pâleur qui existait avant l'administration de la morphine. Il semble donc que celle-ci ait pour effet, à ce point de vue, d'ajouter, pour ainsi dire, son cachet propre à une cachexie déjà existante.

D'ailleurs la cachexie morphinique n'est pas rare et on en trouvera un nouvel et frappant exemple dans le fait suivant, dû à M. le docteur Laborde, et qui offre également des particularités très-dignes d'intérêt, eu égard aux effets chroniques de la morphine sur les fonctions du système nerveux.

Observation V.

Affection sarcomateuse du col de l'utérus. — Douleurs excessives. — Emploi du chlorhydrate de morphine en injections sous-cutanées, faites par la malade elle-même. — Abus des injections. — Morphinisme chronique. — Effets particuliers du côté du système nerveux central et périphérique.

Mme X..., âgée d'environ 64 ans, ayant eu jusqu'alors une excellente santé, dont elle garde encore les apparences, ancienne maîtresse de pension et femme d'un esprit très-cultivé, fut prise, dès le commencement de l'année 1869, de symptômes qui semblaient annoncer le début d'une affection utérine et dont elle ne se préoccupa pas beaucoup tout d'abord. Mais bientôt apparurent des hémorrhagies successives et de plus en plus abondantes, et surtout des douleurs d'un caractère particulier, lancinantes et térébrantes; l'affaiblissement provoqué par ces symptômes l'obligèrent à recourir à l'intervention d'un homme de l'art. Il ne fut pas difficile de constater qu'il s'agissait d'un sarcôme du col, ayant déjà atteint un certain développement.

Nous négligeons volontairement tous les détails qui se rapportent à la description nosologique de l'affection et à son évolution, pour ne nous occuper que du point qui nous intéresse avant tout, celui de l'intervention de la morphine dans le but de calmer les douleurs atroces dont il vient d'être question, et

des effets de l'usage longtemps continué, à des doses très-é evées, de cette substance.

Au début, ces doses furent d'abord relativement minimes; elles ne dépassèrent guère de 1 à 5 centigrammes dans les vingt-quatre heures, et elles étaient appliquées par la méthode hypodermique, par le médecin lui-même. Elles étaient renouvelées deux et au plus trois fois dans les vingt-quatre heures. Dans ces conditions, on n'observait pas de phénomènes anormaux, produits par l'action immédiate de la morphine, autres que l'atténuation des douleurs excessives et le calme qui suivait cette amélioration.

Mais ce calme devint de plus en plus passager, et force fut de recourir à des doses progressivement croissantes, en même temps qu'il fut nécessaire de les multiplier davantage. Dès lors la malade dut intervenir elle-même, et son désir, bien naturel, de prévenir, ou au moins de diminuer l'état douloureux auquel elle se déclarait incapable de résister autrement, ce désir la rendit bien vite habile à réaliser l'injection sous-cutanée. Elle se servait pour cela d'une seringue modèle de Pravaz, mais dont le corps de pompe était constitué par une ampoule en caoutchouc, ce qui en rendait le maniement tout à fait facile, soit pour aspirer la quantité de solution nécessaire soit pour en pousser le contenu, après l'introduction sous-cutanée de l'aiguille.

A peine la malade fut-elle en possession de ce moyen, que, pour se mettre autant que possible à l'abri de ce qu'elle appelait son martyre, elle se livra à un abus, contre lequel rien ne put résister.

Si on soustrayait la solution de morphine, elle se livrait à des scènes tellement violentes et tellement pénibles pour sa famille, qu'il devenait impossible de ne pas lui céder ; et si l'on cherchait à la tromper en étendant la solution, et par conséquent en diminuant la dose du principe actif, elle s'en apercevait immédiatement à l'effet produit. Elle resta donc nécessairement maîtresse du terrain, et s'abandonna en toute liberté à l'abus de la morphine.

Il serait difficile, on le comprend, de calculer exactement les doses qui étaient journellement employées, mais, en nous appuyant et sur le nombre des injections, qui variaient de 10 à

15 dans les 24 heures, et sur le titrage ordinaire des solutions, il nous est permis de fixer approximativement ces doses, qui étaient en moyenne de 0,75 centigrammes à 1 gramme.

Après un mois environ de ce régime qui, nous devons le répéter, ne fut pas dès le début aussi excessif, les symptômes du morphinisme étaient déjà très-évidents, et, ils consistaient surtout en des modifications fonctionnelles du côté du système nerveux.

Ces modifications peuvent s'exprimer en deux mots : excitation excessive dans tous les actes de l'ordre réflexe ; changement de caractère et d'humeur, lesquels, de très-vifs et de très-aimables, étaient devenus acariâtres et moroses ; enfin abattement et découragement passager, avec hébétude, principalement dans les intervalles, d'ailleurs très-courts, des injections.

Ce qui nécessitait aux yeux de la malade, le renouvellement fréquent de celles-ci, c'étaient des irradiations douloureuses très-vives, du côté des membres inférieurs, le long du trajet des sciatiques. Elle poursuivait, pour ainsi dire, ces douleurs à coups de piqûres, depuis la région ilio-fémorale, jusqu'au genou ; sans compter celles qu'elle infligeait à la région abdominale inférieure et au pli de l'aine.

Il eut été difficile, à un certain moment, de trouver dans ces endroits, une place qui fut véritablement indemne de piqûres, et, pour le dire en passant, il en était résulté, à la suite de la formation d'une foule de petits abcès, une apparence de la peau qui eût pu faire croire à une affection cutanée de nature tuberculeuse ou éléphantiasique.

Cet état de choses ne différait pas beaucoup de ce que nous avons vu plus haut noté dans l'observation de M. Desnos.

Sous l'influence des hautes doses, ces phénomènes s'aggravèrent de plus en plus, et, prirent bientôt les caractères d'un état chronique, dont les manifestations firent concevoir, sur le sort de la malade, les plus vives inquiétudes, même en dehors des progrès de la maladie elle-même.

Il paraissait évident que le but unique qu'elle poursuivait c'était de se tenir constamment sous l'influence d'un médicament, lequel n'était plus, à ce moment, qu'un toxique, mais qui lui procurait l'oubli à peu près complet de ses souffrances, et même de son existence.

Aussi en était-elle arrivée à un état que l'on pourait dire absolument artificiel tant au physique qu'au moral : cet état c'est, si nous pouvons ainsi dire, la personnification complète des effets chroniques de la morphine.

La malade n'avait plus conscience de son entourage, pas même des personnes qu'elle affectionnait le plus; elle vivait dans un monde complétement idéal, dans un monde à elle ; ses paroles étaient un délire continu ; elle s'adressait à des personnes imaginaires, et le plus souvent l'incohérence la plus complète constituait son langage, par conséquent incompréhensible. Par moments il se faisait comme un éclair dans ses idées troublées, et alors le regard, d'habitude morne, empreint de stupeur et d'hébetude, prenait une expression d'étonnement particulière ; cela ne durait habituellement qu'un instant ; c'était comme nous venons de le dire un éclair, puis elle retombait dans cette espèce d'état inconscient, que nous avons essayé de représenter ; se livrait de nouveau à ses rêves et à sa loquacité délirante, ou bien restait plongée, pendant une espèce de sommeil agité par des soubresauts et des mouvements convulsifs, dans un morne silence. Elle recherchait l'ombre, l'obscurité la plus complète, si bien que, pour éviter même la possibilité d'un éclairage quelconque, elle avait pris l'habitude de se tenir couchée constamment du côté du mur qui avoisinait son lit, le dos tourné aux fenêtres de sa chambre.

Mais, à part ces phénomènes qui concernent presque uniquement des fonctions à l'état de repos, il en existait d'autres se révélant pendant la marche (au moment où M. X... pouvait encore la réaliser) et qui offrent dans l'espèce le plus vif intérêt.

Lorsque la malade posait les pieds à terre, ce qu'elle faisait du reste, surtout dans les derniers temps, avec une extrême répugnance, elle les relevait immédiatement en poussant des cris de douleur, comme si elle eût eu à les retirer d'un endroit trop chaud où ils auraient été brûlés ; c'était, du reste, là, l'impression qu'elle traduisait elle-même. Cependant elle finissait, en insistant, par triompher de cette première sensation douloureuse, et elle s'efforçait de se tenir debout et de marcher ; mais alors on assistait à un spectacle, qui eût véritablement prêté à rire, si au fond il n'eût été des plus tristes. La malade sautillait et trottinait

à petits pas comme si elle eût craint de laisser reposer ses pieds sur le parquet ; c'était plutôt une sorte de danse que la marche véritable ; une fois lancée elle ne s'arrêtait plus jusqu'au moment où la lassitude (et elle arrivait vite) l'y contragnait ; elle s'accrochait alors au premier objet qui se trouvait à sa portée, et demandait à retourner bien vite dans son lit.

Le moindre attouchement, du reste, exercé sur la peau des extrémités des membres inférieurs, et surtout sur la plante du pied, excitait des actions réflexes d'une telle vivacité, que nous avons vu la malade tomber une ou deux fois en pâmoison complète.

Nous n'insisterons pas sur les troubles digestifs, qui étaient venus compliquer cet état, et qui avaient rendu toute espèce d'alimentation absolument impossible ; l'amaigrissement était devenu extrême, on le conçoit, et il était facile de s'assurer, en suivant les progrès du morphinisme, que celui-ci avait ajouté quelque chose de particulier, et, en quelque sorte, de personnel, aux symptômes de cachexie déjà existante, et dus à l'affection utérine. Le teint, au lieu d'être simplement pâle, ou jaune paille, comme il l'était avant l'abus de la morphine, avait pris une teinte terreuse, comme ardoisée, qui se rapprochait singulièrement de certaines teintes ictériques de la peau.

Dans de telles conditions, la malade ne devait pas tarder à succomber, et elle s'éteignit, en effet, dans une sorte de somnolence, sans paraître éprouver de souffrances.

Il est à noter que, presque jusqu'à la fin, elle conserva toujours suffisamment de force et d'initiative pour réaliser ses injections sous-cutanées, sans attendre d'y être contrainte par le réveil de trop vives douleurs.

Il serait superflu d'ajouter à ce fait de longs commentaires ; nous insisterons seulement, dans ces quelques réflexions, sur un point qui offre un réel intérêt, relativement à la concordance de certains symptômes cliniques avec ceux qui se sont révélés à la suite de l'étude expérimentale : nous voulons parler de ces phénomènes si singuliers, relevant des modifications évidentes des actions

réflexes, présentés par la marche de la malade. On n'a pas oublié sans doute la description que nous avons faite, à ce propos, de l'attitude et de la déambulation de l'un de nos animaux, qui, ainsi que nous le disions à ce moment, exécutait plutôt une sorte de danse qu'il ne marchait en réalité ; ce qui tenait à l'appréhension de poser ses pieds à terre, grâce à une hypéresthésie excessive de ses extrémités.

Eh bien, on vient de voir des phénomènes absolument identiques se passer chez notre malade.

Nous aurons presque complété ce parallèle intéressant des phénomènes cliniques et des symptômes fournis par l'expérimentation dans le morphinisme chronique, si nous montrons que, parmi les accidents attribuables au système nerveux, la contracture, plus ou moins permanente, peut être le fait de l'influence de la morphine.

L'observation suivante, que nous empruntons à M. le docteur Siredey va nous en fournir un témoignage.

Observation VI.

Morphinisme chronique. — Injections sous-cutanées de 2 grammes et demi de chlorhydrate de morphine par jour. — Rétractions des jambes. — Hallucinations (1).

M. X..., négociant, bonne constitution, atteint depuis plusieurs années d'une affection nerveuse dont le diagnostic présente quelques difficultés.

Il a éprouvé pendant la guerre de vives émotions ; il a vu arrêter son frère comme Allemand et le théâtre Saint-Martin brûler en face de chez lui. Pour se calmer, il use depuis un an, très-largement, de la morphine en injections sous-cutanées; il dépasse aujourd'hui 50 centigrammes par jour.

Dans l'hiver 71-72, il augmente les doses, et, malgré les

(1) V. Thèse Petit, de l'Hystérie chez l'homme, 1875.

défenses les plus énergiques, il arrive à s'injecter 2 grammes et demi de chlorhydrate de morphine par jour. Cette dose paraissant invraisemblable. nous entrons dans les détails. Il s'injecte 4 fois par jour, 10 seringues de Pravaz, pleines d'une solution composée de :

Chlorhydrate de morphine, 1 gramme ; eau distillée camphrée 30 grammes.

Sa position de commissionnaire lui permet d'acheter le sel de morphine à la pharmacie centrale, par flacons de 100 à 200 grammes.

Dans l'été de 1872, l'ayant endormi avec 4 grammes de chloral, je le fais transporter à Auteuil dans l'intention de lui faire subir un traitement hydrothérapique sous la direction du docteur Béni-Barde qui, voyant sa faiblesse et ses accès de suffocation, n'osa l'y soumettre. Néanmoins, sous l'influence du séjour à la campagne l'état général s'améliora, mais l'intelligence qui, jusqu'à cette époque, avait été très-active, baissa sensiblement et il interrompit toute espèce de travail, la lecture d'un journal même lui était devenue pénible.

Dans l'été de 1873, il alla passer quelques mois sur les bords du Rhin, près de sa famille ; là on parvint à lui faire prendre du lait, des œufs et on lui fit diminuer de moitié ses doses de morphine ; on réussit même à le faire coucher horizontalement, aussi l'œdème des jambes disparut, il reprit un peu d'embonpoint et les crises nerveuses furent moins fréquentes. Sur un avis qu'on lui donna, il se mit à manger beaucoup de sucre et ses dents commencèrent à se ramollir et à tomber ; il faut dire que sa bouche est constamment irritée par le tabac et qu'il y remédie en se gargarisant plusieurs fois par jour avec de l'eau de Vichy.

Pendant l'hiver de 1873-74 qu'il passa à Paris, X. perdit tout le bénéfice de l'été précédent ; les symptômes nerveux s'exaspérèrent comme d'habitude sous l'influence des variations de température et des grands vents du mois de mars ; il retourna en Allemagne pendant l'été et y subit le même traitement que l'année précedente, de plus on lui étendit, à l'aide du sommeil chloralique, les jambes qui s'étaient fléchies et rétractées sans

qu'il permît qu'on les redressât, tant le moindre contact lui était douloureux.

A son retour à Paris en octobre 1874, le mieux ne fut pas de longue durée, il reprit ses doses énormes d'opium, perdit le peu d'appétit qui lui restait ; des hémorrhoïdes très-douloureuses augmentèrent encore la constipation, il s'affaiblit et maigrit rapidement. L'intelligence a tellement baissé qu'il ne peut plus soutenir la moindre conversation. Le facies enlaidi par l'absence totale des dents devient hippocratique, l'irritabilité nerveuse est à son comble, le moindre bruit l'exaspère et semble réveiller une crise ; ses yeux ne peuvent supporter la moindre lumière, il gémit et pleure continuellement parce que, dit-il, il n'est pas le plus petit point de son corps qui ne soit le siége d'une douleur intolérable ; il dort à grand'peine quelques heures, grâce à un et quelquefois deux lavements de chloral (5 gr.) Les injections de morphine qu'il avait bien supportées jusque-là déterminent de nombreux abcès ; de plus, une brûlure légère, qu'il s'était faite au poignet gauche avec le bout de son cigare s'était transformée en un ulcère large comme une pièce de 2 francs, profond de 3 millimétre et recouvert d'une pulpe grisâtre.

Le 15 avril 1875. En présence de cet état inquiétant de cachexie nerveuse, voyant que tous les conseils étaient impuissants, je me résolus, en désespoir de cause, à dire confidentiellement à l'entourage du malade, mais de façon à être entendu de lui, que la vie n'était pas longtemps possible dans de telles conditions, qu'il mourrait dans peu de jours s'il ne renonçait à s'épuiser par la diète et à s'empoisonner par l'opium.

Frappé de ce sombre pronostic, le malade changea immédiatement sa manière de vivre. Dès le lendemain il demandait à manger et sans le moindre trouble digestif absorbait un litre de lait avec huit jaunes d'œufs, plusieurs tasses de consommé et quelques jours après une tasse de lait avec deux œufs le matin, un potage à dix heures, un beefteack (haché) à une heure, un potage à quatre heures ; le soir viande, légumes et dessert ; mais il ne voulait pas de vin ; notons cependant un peu de diarrhée qui cessa vite par une faible diminution de la quantité des aliments. La morphine fut complétement supprimée et remplacée

par le chloral (6 gr. une ou deux fois par jour en potion ou en lavement) qui détermina toujours un sommeil de quatre ou cinq heures.

L'effet du changement se fit rapidement sentir, aujourd'hui (10 mai 1875), garde-robes régulières, plus d'hémorrhoïdes, plus de crises, état général meilleur. Etant resté un jour sans uriner, il me fit appeler, mais la vue seule de la sonde, par la terreur qu'elle lui inspira, détermina la miction. L'intelligence n'a point participé à l'amélioration générale, il est préoccupé plus que jamais de la gravité de son état, il a eu des hallucinations de la vue (il voit des chirurgiens qui viennent pour l'opérer) et de l'ouïe (il entend des hommes se disputer dans une chambre voisine avec sa garde-malade).

En rapprochant les phénomènes de nature convulsive observés chez ce malade, de ceux que nons avons eu à noter dans nos expériences, et aussi dans une de nos observations cliniques de morphinisme aigu, il devient facile d'en mieux comprendre l'origine et d'en donner une interprétation rationnelle. Il ne saurait être douteux, en effet, que c'est bien à l'action toxique de la morphine qu'il les faut rapporter, et on s'en explique aisément la nature, quand on songe que c'est particulièrement sur le système nerveux encephalo-rachidien que s'exerce cette action.

DÉDUCTIONS PRATIQUES ET CONCLUSIONS.

Les détails dans lesquels nous sommes entré dans nos observations cliniques, les réflexions dont nous les avons fait suivre, le soin que nous avons pris de montrer la concordance, quand elle s'est rencontrée, entre les résultats de l'observation expérimentale et ceux de l'observation clinique, nous dispensent, croyons-nous, d'un ré-

sumé complet et motivé. Nous ne le pourrions faire sans nous exposer à des redites ; aussi nous contenterons-nous de donner, comme conclusion terminale de cette étude, les principales déductions pratiques qu'elle nous paraît comporter.

Ces déductions se tirent principalement des résultats de nos observations expérimentales, et plus particulièrement de ceux de ces résultats qui concernent les modifications, qui sont d'ailleurs, avons-nous besoin de le rappeler, sous la dépendance du centre encéphalique.

Il est évident, d'après les résultats, que les indications thérapeutiques de la morphine doivent être soumises, dans la pratique, au creuset d'un examen attentif de l'état organique ou fonctionnel du cœur et des organes de la respiration.

Nous pourrions citer un exemple célèbre, dans lequel l'omission de cette condition préalable a compté pour beaucoup, sans doute, dans l'administration inopportune du chlorhydrate de morphine.

Avons-nous besoin d'ajouter qu'il découle également de nos expériences et aussi des observations cliniques consignées dans ce travail, qu'il faut se montrer très-modéré, en toute circonstance sur la dose employée, et s'opposer, autant que possible, à l'intervention du malade lui-même pour l'administration de la substance en injections hypodermiques.

En terminant cette étude, dont nous ne nous dissimulons pas les imperfections, nons tenons à déclarer encore une fois que nous n'avons pas eu, et que nous ne pouvions avoir la prétention de faire un travail complet.

Nous nous sommes principalement attaché aux points essentiels de l'étude physiologique et clinique de l'action de la morphine dans l'état aigu et dans l'état chronique.

Nous avons voulu montrer le parti qu'il était possible de tirer des études expérimentales, en pareil cas.

Nous avons essayé de rapprocher les résultats fournis par ces études de ceux que l'observation clinique donne de son côté; et finalement utiliser, pour la pratique, ce rapprochement et cette concordance des résultats.

Si nous avons réussi dans notre dessein, notre but se trouvera atteint pour le moment; car nous espérons pouvoir reprendre plus à loisir, et compléter plus tard cette ébauche.

PARIS. — IMP. DE VICTOR GOUPY, RUE DE RENNES, 71.